

MODIFIZIERTER TSH-TEST UND
ENDOGENER STIMULATIONSTEST
IN DER DIAGNOSTIK AUTONOMER
SCHILDDRÜSENADENOME

Jürgen zur Nieden

Duss.
München
1984

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor (Vorstand): Prof. Dr. med. J. Lissner

MODIFIZIERTER TSH-TEST UND ENDOGENER STIMULATIONSTEST
IN DER DIAGNOSTIK AUTONOMER SCHILDDRÜSENADENOME

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen zur Nieden
aus
München
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. B. Leisner

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. J. Lissner

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
2.	<u>DIE BLANDE STRUMA</u>	3
2.1.	Definition	3
2.2.	Epidemiologie	3
2.3.	Ätiologie	4
3.	<u>AUTONOME GEWEBSANTEILE IN DER BLANDEN STRUMA</u>	7
3.1.	DAS AUTONOME ADENOM	7
3.1.1.	Beschreibung und Definition	7
3.1.2.	Vorkommen und Bedeutung autonomer Adenome	8
3.1.3.	Methoden der Diagnostik des autonomen Adenoms	10
4.	<u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	16
4.1.	Patienten	16
4.2.	Laborchemische Untersuchungen	17
4.3.	Beschreibung der angewandten Methoden	18
4.3.1.	Der modifizierte TSH-Test	18
4.3.2.	Der endogene Stimulationstest	18
5.	<u>ERGEBNISSE</u>	20
5.1.	Ergebnisse des modifizierten TSH-Tests	20
5.2.	Ergebnisse des endogenen Stimulationstests	26

6.	<u>DISKUSSION</u>	31
6.1.	Möglichkeiten und Grenzen der etablierten diagnostischen Verfahren	31
6.2.	<u>Der modifizierte TSH Test</u>	34
6.2.1.	Der modifizierte TSH Test im Vergleich mit dem herkömmlichen TSH Test	34
6.2.2.	Hormonmetabolismus unter den Bedingungen des modifizierten TSH Tests	37
6.2.3.	Nebenwirkungen des bovinen TSH	38
6.2.4.	Schema des modifizierten TSH Tests für den klinischen Einsatz	39
6.3.	<u>Der endogene Stimulationstest</u>	40
6.3.1.	Chronologische Übersicht über die Entwicklung des endogenen Stimulationstests	40
6.3.2.	Der endogene Stimulationstest als diagnostisches Verfahren	44
6.3.3.	Änderung der Hormonkonzentration (T_4 , T_3) und Ausfall des TRH Tests unter den Bedingungen des endogenen Stimulationstests	48
6.3.4.	Der thyreostatische Effekt und sein Einfluß auf die Regulation der Schilddrüse	51
6.4.	<u>Der modifizierte TSH Test im Vergleich mit dem endogenen Stimulationstest</u>	57
7.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	62
8.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	65

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Cl O_4^-	:	Perchlorat
DIT	:	Di-Jod-Tyrosin
DQ	:	Doppelquotient
HVL	:	Hypophysen Vorderlappen
IDQ	:	Impulsraten/Dicke-Quotient
LID	:	Low Iodine Diet
MIT	:	Mono-Jod-Tyrosin
MMI	:	Methylmercaptoimidazol
PBI	:	Proteine Bound Iodine
PII	:	Plasma Inorganic Iodine oder anorganisches Plasmajodid
PTU	:	Propylthiouracil
RIA	:	Radioimmunassay
SD	:	Schilddrüse
Tc O_4^-	:	Pertechnetat
TPO	:	Thyreoidale Peroxydase
TRH	:	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	:	Thyreoida stimulierendes Hormon oder Thyreotropin
T ₃	:	L - 3, 5, 3' - Trijodthyronin
T ₄	:	L - 3, 5, 3', 5' - Tetrajodthyronin

Kompensierte autonome Adenome lassen sich in der Regel durch Suppression des paranodulären Gewebes (Suppressionstest), oder die kombinierte Anwendung von quantitativer Szintigraphie und Sonographie nachweisen (70).

Dekompensierte autonome Adenome können in vielen Fällen durch ein übersteuertes Szintigramm gesichert werden (56,152). Darüberhinaus bietet sich die Sonographie zum Nachweis szintigraphisch nicht darstellbaren, paranodulären Gewebes an (83). Schwierigkeiten in der Diagnosesicherung dekompenzierter unifokaler autonomer Adenome sowie multifokaler Autonomen ergeben sich dann, wenn weder durch das übersteuerte Szintigramm noch durch die Sonographie paranoduläres Gewebe nachzuweisen ist. In solchen Fällen sind diagnostische Verfahren erforderlich, die das unterschiedliche metabolische Verhalten von autonomem und regelbarem Gewebe erfassen (27). Die Wiederholung des Szintigramms nach Stimulation mit exogenem TSH (TSH-Stimulationstest) führt dann zwar meistens zum Nachweis paranodulären Gewebes (63), aber auch zu einer u.U. akuten Steigerung der Stoffwechsellage (55). In der vorliegenden Arbeit werden zwei risikolose Methoden untersucht, die die Stimulation supprimierten, nicht autonomen Gewebes und dessen szintigraphische Darstellung verfolgen und damit bei Problemfällen der Diagnosesicherung autonomer Adenome eingesetzt werden können.

2. DIE BLANDE STRUMA

2.1. Definition

Als "blande Struma" bezeichnet man nach der Definition der SEKTION SCHILDDRÜSE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE (102) jede vergrößerte Halsschilddrüse, die

- nicht entzündlich und
- nicht maligne ist und
- eine euthyreote Stoffwechselsituation unterhält.

Die "blande Struma" (simple goiter, non-toxic-goiter) ist definitionsgemäß sowohl funktionell als auch morphologisch eine Ausschußdiagnose, die hinsichtlich ihrer Ätiologie vielgestaltig sein kann (123). Sie fordert für jeden einzelnen Patienten den Ausschuß anderer, mit einer Schilddrüsenvergrößerung einhergehender Erkrankungen mit angemessenem diagnostischem Aufwand (103). Die euthyreote Stoffwechselslage muß nachgewiesen sein. Als Basislabordiagnostik wird von der Sektion SD der DGfE eine Thyroxinbestimmung und ein Parameter für das freie Thyroxin empfohlen. Die Indikation für einen zusätzlichen TRH-Test sollte jedoch wegen der fließenden Übergänge von der geforderten euthyreoten Stoffwechselslage zu latenten Hypo- und Hyperthyreosen großzügig gestellt werden (62.126).

Der Begriff Struma wurde ursprünglich für Scrophulose und erst von Paracelsus (1527) für den Kropf, die Vergrößerung der SD verwendet (123).

2.2. Epidemiologie

Die blande Struma ist in allen Ländern die häufigste endokrine Erkrankung. Sie ist unabhängig von Rasse und Konstitution (123). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die Definition des Begriffs *e n d e - m i s c h e* Struma folgendermaßen festgelegt: Wenn bei einer epidemiologischen Studie mehr als 10% der

Bevölkerung einer Region Kropfträger sind, so herrscht in dieser eine Strumaendemie. Nach den von HORSTER et al. (65) durchgeführten Untersuchungen ist die endemische Struma, mehr oder weniger ausgeprägt, in der ganzen BRD verbreitet (Mittelwert ca. 15% der Bevölkerung) und zeigt ein deutliches Nord-Süd-Gefälle. Den unterschiedlichen Strumahäufigkeiten entsprechen die mittleren Jodausscheidungswerte im Urin (42). Auch aus der DDR wurde vor einigen Jahren berichtet, daß zwischen der von Norden nach Süden zunehmenden Strumahäufigkeit und der Jodausscheidung im Urin ein umgekehrtes Verhalten besteht (94). Das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene Minimum der täglichen Jodaufnahme von 150μ - 300μ wird nirgendwo in Deutschland erreicht (23). Das mittlere Joddefizit kann für die Bundesrepublik mit ungefähr $100\mu\text{g}$ Jod pro Tag angenommen werden (42).

2.3. Ätiologie

Die zentrale Rolle des Jodmangels in der Ätiologie der blanden Struma (simple goiter) wurde bereits im Jahre 1935 von MARINE (90) überzeugend dargestellt. Der alimentäre Jodmangel gilt heute in der BRD als wichtigster und quantitativ dominierender Faktor bei der Ausbildung einer Struma (42,126). Die allgemein anerkannte Vorstellung über die Kausalkette der Strumaentstehung geht von einer Störung der Hormonsynthese in der Schilddrüse aus. Schilddrüsenhormone entstehen aus jodierten Aminosäuren. Ein Mangel an Jod muß daher die Synthese der Hormone beeinträchtigen. Aus der verminderten Syntheseleistung resultieren eine verminderte Hormonsekretion und damit erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel im Plasma. Die Abnahme der Hormonkonzentration im Plasma ist der adäquate Reiz zur kompensatorischen Hypersekretion des hypophysären Thyreotropins (Marine 1935; Greer 1950; Riggs 1952; Studer 1960; Utiger 1965): TSH hat zwei entscheidende Wirkungen auf die Schilddrüse: Zum einen steigert es die Jodaufnahme

und Syntheseleistung der Thyreozyten und zum anderen stimuliert es über nicht eindeutig geklärte Mechanismen die Hypertrophie und Hyperplasie der Follikel (134).

Gestützt auf eine Reihe tierexperimenteller Daten ist anzunehmen, daß nicht nur die Höhe des TSH bei der Ausbildung einer Struma von Bedeutung ist (Abb.1) sondern auch die Sensitivität des Organs gegenüber TSH (Abb.2).

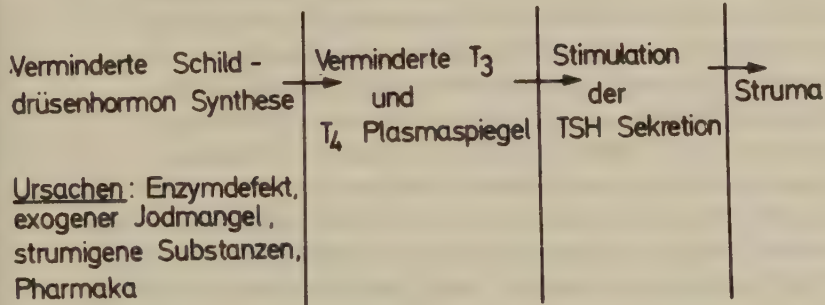


Abb.1: "TSH-Theorie" der Strumaentstehung
(nach M.Hüfner, G.Konrad, 67)

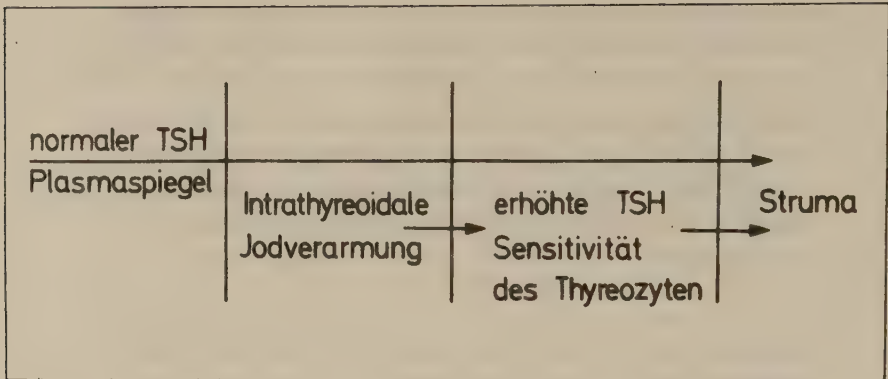


Abb.2: Mechanismus der Strumaentstehung bei normaler TSH-Aktivität (nach M.Hüfner, G.Konrad, 67)

An hypophysektomierten Ratten konnte BRAY (14) zeigen, daß die Tiere, die zuvor jodarmes Futter und zusätzlich PTU erhalten hatten, bereits auf eine TSH-Dosis von 3 mU/100 g/Tag mit signifikantem Wachstum der SD reagierten. Bei nicht jodverarmten hypophysektomierten Ratten dagegen war nach einer TSH-Dosis von 1000 mU/100 g/Tag keine signifikante Zunahme des SD-Volumens feststellbar. Da es keinen Parameter für die TSH-Sensitivität gibt, wäre im Extremfall die Entstehung einer Struma infolge Jodverarmung ohne meßbare Veränderungen der TSH-Sekretion möglich (67). Entsprechende Beobachtungen beim Menschen liegen von RIESCO et al. (118) vor, die ein periodisches Strumawachstum bei konstanten Serumwerten von TSH (RIA) fanden. Denkbar ist, daß beide Faktoren, also TSH-Konzentration und TSH-Sensitivität an der Strumaentstehung beteiligt sind. Neben dem exogenen Jodmangel gibt es sowohl andere Ursachen der Hormonsynthesestörung, wie z.B. Enzymdefekte, Pharmaka, strumigene Noxen als auch deren Zusammenwirken (126).

3. AUTONOME GEWEBSANTEILE IN DER BLANDEN STRUMA

1947 erkannten COPE et al. (19) das "hyperfunctioning single adenoma of the thyroid" als eigenständiges, von der diffusen Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow abzugrenzendes Krankheitsbild. TAYLOR (141) gelang es 1953 durch autoradiographische Untersuchungen eine Folge von Stadien in der Evolution der blanden Knotenstruma, angefangen von der TSH-induzierten Hyperplasie über Areale vermehrter Funktion bis zum funktionslosen Knoten aufgrund von Nekrose, Hämorrhagie oder verstärkter Involution zu unterscheiden. Der Übergang von der blanden Struma nodosa zum autonomen Adenom wurde in weiterführenden Arbeiten von MILLER und BLOCK (96) beschrieben. Sie konnten zeigen, daß sowohl disseminierte Follikel als auch mikro- und makronoduläre Areale in der euthyreoten Struma zu finden sind, die unabhängig von der Stimulation durch das thyreotrope HVL-Hormon (TSH) Schilddrüsenhormone bilden und freisetzen. Ein gewisser Grad von TSH-unabhängiger und damit autonomer Jodaufnahme ist eine normale, autochthone Eigenschaft jedes Schilddrüsenfollikels. Diese normale Autonomie ist die Ausgangs- und Bezugsbasis für die Bezeichnung von hyperaktiven Follikeln (133). EMRICH (25) und GEMSENJÄGER (36) konnten in Korrelation mit den morphologischen Ergebnissen von MILLER et al. die funktionelle Entwicklung der Autonomie aus der blanden Struma aufzeigen. Ihre Untersuchungen aus Jodmangelgebieten lassen den Schluß zu, daß die Adaptation an das geringe Jodangebot durch TSH-induzierte Hypertrophie in die Fehladaptation durch Autonomie übergehen kann.

3.1. DAS AUTONOME ADENOM

3.1.1. Beschreibung und Definition

Die Erstbeschreibung des autonomen Adenoms der Schilddrüse wird PLUMMER zugeschrieben (107), der eine Hyperthyreose auf dem Boden eines Adenoms von der "toxischen Hyperplasie" (= diffuse Hyperthyreose) unterschied. 1928 beschrieb ebenfalls PLUMMER (108) eine Hyperthyreose, die

durch einen "toxischen Solitärknoten" verursacht wurde. Erst 1947 erkannten COPE, RAWSON und McARTHUR (19) die Bedeutung des "hyperfunctioning single adenoma of the thyroid" und mittels der Isotopenmethode seine Autonomie. Da ein autonomes Adenom nicht notwendigerweise mit einer hyperthyreoten Stoffwechsellaes einhergehen muß, wurde der aus dem amerikanischen Sprachgebrauch übernommene Terminus des "toxischen Adenoms" fallengelassen (77).

Die Definition des autonomen Adenoms beruht auf pathophysiologischen und morphologischen Kriterien. Man versteht darunter einen oder mehrere, meist tastbare, gutartige Schilddrüsenknoten, die unabhängig von der thyreotropen Regulation in der Lage sind, Jodid zu akkumulieren und Schilddrüsenhormon zu synthetisieren (97,135). Abhängig vom Grad des hormonellen Metabolismus autonomen Gewebes kann es zur Inhibition des Hypophysenvorderlappens kommen, wodurch das normale, regelbare SD-Gewebe seine Inkretion bis auf eine Basalaktivität einstellt. Von dieser basalen Autonomie reicht ein fein abgestuftes Spektrum zunehmender TSH-unabhängiger Funktionen bis hin zum hyperaktiven Follikel (133). Eine weitere Unterteilung des autonomen Adenoms erfolgt nach szintigraphischen Kriterien sowie der Stoffwechsellaes.

3.1.2. Vorkommen und Bedeutung autonomer Adenome

In Ländern mit ausreichender alimentärer Jodversorgung wie z.B. in den Vereinigten Staaten von Amerika, beträgt der Anteil autonomer Adenome nur wenige Prozent der diagnostizierten Hyperthyreosen (127). In endemischen Jodmangelgebieten wie der BRD treten autonome Adenome dagegen sehr viel häufiger auf. Es besteht ein deutlicher Anstieg von Norden nach Süden etwa parallel zur Häufigkeit der endemischen Struma bzw. zur Ausprägung deren Ursache, des alimentären Jodmangels (83). Der Anteil autonomer Adenome an der Gesamtzahl der Hyperthyreosen schwankt dementsprechend regional sehr stark (20% JOSEPH (64); 35% HORSTER (64); 45% POHL (109)) und beträgt im Endemiegebiet ca. 30%. So wurden in der Endokrinologischen Ambu-

lanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München von August 1975 bis März 1979 neben 500 Patienten mit Hyperthyreose (Typ Morbus Basedow und nicht immunogene, hyperthyreote Knotenstruma) 201 Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen (= 29%) betreut (127). Ausgedehnte Beobachtungsserien aus einem Jodmangel- und Strumaendemiegebiet im nördlichen Tasmanien haben nach der Verwendung von Jodophoren zur Desinfektion in der Milchwirtschaft und der Jodierung des Brots eine 2 - 3 Jahre lang anhaltende, maximal auf das 40-fache ansteigende, Zunahme der Hyperthyreoserate insbesondere bei Patienten über 40 Jahre ergeben (132,20). Unter der Bedingung des persistierenden Jodmangels produzieren umschriebene autonome Adenome sowie disseminierte Mikroadenome lediglich subnormale bis normale Hormonmengen, d.h. sie bleiben in der überwiegenden Zahl klinisch latent. Erst wenn das Substrat Jod in ausreichender Menge zur Verfügung steht, kann es zur Manifestation der Hyperthyreose kommen. Der Grad des hormonellen Metabolismus ist nach STUDER (135) und MAHLSTEDT (88) abhängig von

1. der Menge des verfügbaren Jodids,
2. dem Volumen bzw. der Masse autonomen Gewebes sowie
3. der spezifischen Aktivität dieses Gewebes.

Jodhaltige Medikamente, Desinfektions- und Röntgenkontrastmittel können deshalb zu einem unkalkulierbaren Risiko für Patienten mit autonomen Adenomen werden (58). Während die gesunde Schilddrüse bei Jodexzeß eine Reihe autoregulatorischer Mechanismen zur Blockierung der Hormonsynthese aufweist (153), führt die Jodprovokation bei autonomen Adenomen zu einer unkontrollierten, die Bedürfnisse des Organismus weit übersteigenden Hormonbildung und -sekretion. Aufgrund unphysiologisch hoher Jodmengen exazerbieren diese bisher latenten Hyperthyreosen und führen unter Umständen in eine unbeherrschbare thyreotoxische Krise, deren Letalität auch heute noch über 50% beträgt und die besonders für alte Patienten eine nahezu tödliche Bedrohung darstellt (58). Wegen der Gefahr der thyreotoxischen Exazerbation verdienen die im

Jodmangelgebiet außergewöhnlich häufig vorkommenden autonomen Adenome ein besonderes Maß an diagnostischer Aufmerksamkeit (83).

3.1.3. Methoden der Diagnostik des autonomen Adenoms.

Eine ausreichend sichere Erkennung des autonomen Adenoms allein aufgrund klinischer Kriterien ist nicht möglich (26). Eine Symptomatik fehlt häufig oder ist diskret und wenig spezifisch (56,101).

SD-Hormonbestimmung und TRH-Test.

Da autonome Adenome nicht unbedingt zu einer hyperthyreoten Funktionslage führen müssen, kommt der Hormonanalyse und dem TRH-Test eine begrenzte diagnostische Bedeutung zu. Nach Untersuchungen von RIBKA et al. (116) war bei 8 von 30 Patienten mit szintigraphisch kompensierten autonomen Adenomen TSH durch TRH nicht, bei 12 nur subnormal und bei 10 normal stimulierbar. Die T_4 -Werte waren nur in 2 Fällen erhöht. Bei 73 SD-Patienten mit dekompenzierten autonomen Adenomen war das basale TSH in 66 Fällen (90%) nicht und in 7 Fällen nur subnormal stimulierbar, Die T_4 -Spiegel lagen bei 48% der Fälle im hyperthyreoten Bereich. Beim dekompenzierten autonomen Adenom zeigten somit szintigraphische und hormonanalytische Kriterien weitgehende Übereinstimmung. Ähnliche Befunde wurden von OLBRICHT et al. (101) mitgeteilt. Die Ergebnisse machen deutlich, daß euthyreote periphere Hormonwerte und positiver TRH-Test autonome Gewebsanteile nicht ausschließen (36,101). Umgekehrt sind negativer TRH-Test und erhöhte periphere Hormonwerte nicht beweisend für das Vorliegen eines autonomen Adenoms. Hormonanalytik und TRH-Stimulationstest erlauben zwar den Ausschluß einer Hyperthyreose, nicht aber den eines autonomen Adenoms. Die präzise Festlegung der Stoffwechsellage muß jedoch durch die Bestimmung der peripheren Hormonwerte sowie den TRH-Stimulationstest erfolgen.

Radionuklidszintigraphie

(Suppressionstest, TSH-Stimulationstest, übersteuertes Szintigramm).

Der entscheidende Verdacht auf ein autonomes Adenom ergibt sich aus dem Radionuklidszintigramm, das gewöhnlich nach den folgenden Kriterien eingeteilt wird: Bei einem Impulsratenverhältnis von 100% im heißen Areal zu über 20% im paranodulären Gewebe spricht man von einem kompensierten autonomen Adenom. Nimmt das paranoduläre Gewebe weniger als 10% der Aktivität des heißen Knotens auf, so liegt ein dekompenziertes autonomes Adenom vor (63). Wird im paranodulären Gewebe eine Speicherung zwischen 10 und 20% gemessen, so kann man nach HEINZE et al. (52) vom autonomen Adenom des Übergangstyps (fast dekompenziertes autonomes Adenom) sprechen. Die szintigraphische Einteilung gibt verschiedene Funktionszustände autonomen Gewebes wieder, die unterschiedliches diagnostisches Vorgehen erfordern (52). Das kompensierte autonome Adenom läßt sich in der Regel durch die Suppression des TSH und damit des nicht autonomen paranodulären Gewebes nachweisen (Suppressionstest).

Dekompenzierte autonome Adenome sind szintigraphisch gekennzeichnet durch ein oder mehrere intensiv speichernde Areale mit inaktivem perinodulärem Gewebe, das sich aber nach TSH-Stimulierung szintigraphisch darstellen läßt (TSH-Stimulationstest) (55,63). Dabei sind Dosen von $2 \times 2,5$ i. E. TSH ausreichend, höhere Dosen führen zu keiner weiteren Stimulation oder Verbesserung der diagnostischen Aussage, wie HEINZE et al. (57) gezeigt haben. An Stelle des TSH-Tests, der auch in niedriger Dosierung des exogenen TSH zu einem erheblichen Anstieg der peripheren Hormonwerte führt, kann in vielen Fällen das empfindlichkeitsmodulierte (übersteuerte) Szintigramm zur Diagnose-sicherung vor allem unifokaler autonomer Adenome, eingesetzt werden. Dieses erlaubt nach WÖHLER et al. (152) in 85% der Fälle von dekompenzierten unifokalen autonomen Adenomen die zuverlässige Diagnose.

Sonographie

Darüberinaus besteht die Möglichkeit, durch Sonographie und ggf. ihrer Kombination mit der quantitativen Szintigraphie den Nachweis autonomer Adenome zu erbringen. Die Schilddrüsen-Darstellung mittels Ultraschall wurde in der letzten Zeit technisch verbessert. Durch den Einsatz hochauflösender Schallköpfe (5-MHz) in Verbindung mit Compound- oder modernen Real-Time-Geräten ist die Darstellung der ventralen Halsorgane mit einer Bildauflösung von mindestens 1,0 mm in zentraler Schallrichtung möglich. Die morphologische Differentialdiagnose autonomer Adenome kann sonographisch nicht gestellt werden (101), wohl aber kann in einigen Fällen szintigraphisch nicht dargestelltes paranoduläres Gewebe sichtbar gemacht werden. Die Sonographie gestattet darüberhinaus eine Dickenbestimmung der Schilddrüse oder einzelner Knoten mit einer bisher nicht gekannten Genauigkeit. Durch Kombination der gemessenen regionalen Speicheraktivität mit der sonographisch bestimmten Dicke des Schilddrüsengewebes an den korrespondierenden Stellen kann der sogenannte Impulsraten/Dicke-Quotient (IDQ) errechnet werden (70). Mit diesem gelingt es, Asymmetrien der Schilddrüse von echten Mehrspeicherungen pro Volumen abzugrenzen. Abbildung 3 zeigt, daß der ID-Quotient autonome Adenome von euthyreoten und hyperthyreoten Strumen zum größten Teil scharf trennt. Zu berücksichtigen ist, daß sich beim Vorliegen kalter Knoten oder Areale ein fälschlich hoher ID-Quotient für das vermehrt speichernde Gewebe einer hyperthyreoten Knotenstruma ergeben kann. Das kompensierte autonome Adenom kann durch die Bestimmung des IDQ jedoch oft bereits in der ersten Untersuchung wahrscheinlich gemacht werden. Der sonographische Nachweis paranodulären Gewebes bei dekompensierten autonomen Adenomen kann erheblich erschwert sein bei regressiv und/oder zystisch verändertem Schilddrüsengewebe als auch postoperativen Rezidivstrumen.

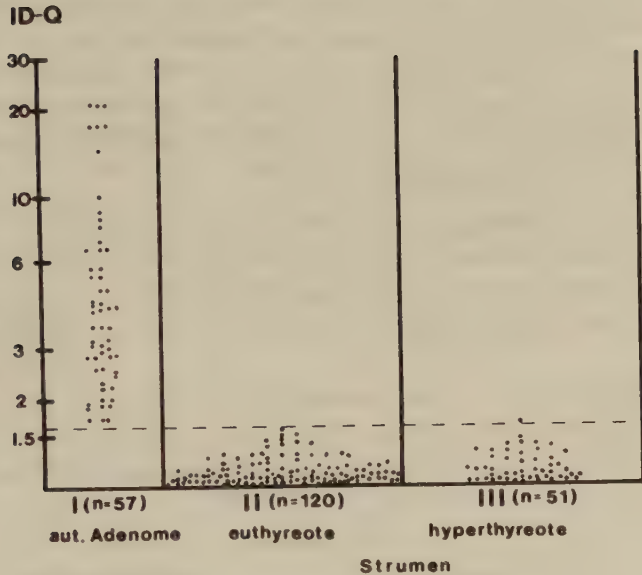


Abb.3: Impulsraten/Dicke-Quotient (ID-Q) zur Abgrenzung autonomen Adenome von euthyreoten und hyperthyreoten Strumen (nach W.Igl, U.Fink, B.Leisner (70))

3.1.3.4. Fluoreszenzszintigraphie

Der Nachweis der Autonomie kann auch mit Hilfe der Fluoreszenz-Szintigraphie erfolgen. Diese von HOFFER (60) erstmals angegebene Technik erlaubt sowohl die szintigraphische Darstellung als auch die quantitative Messung der Verteilung des stabilen intrathyreoidalen Jods. Hierbei werden die stabilen Jodatome der Schilddrüse der Gammastrahlung des Nuklids $^{242}\text{Americium}$ ausgesetzt. Es entsteht eine Fluoreszenzstrahlung die mit einem Halbleiter-Detektor registriert und in einem Strichszintigramm wiedergegeben wird. Für die Diagnose dekompensierter autonomer Adenome ergibt sich nach LEISNER et al. (84) da-

durch eine weitere Möglichkeit des unmittelbaren Nachweises paranodulären, jodhaltigen Schilddrüsengewebes. Einschränkend muß gesagt werden, daß die Fluoreszenzszintigraphie bisher nur wenigen Kliniken zur Verfügung steht und einer weiteren Verbreitung sowohl strahlenschutztechnische als auch finanzielle Gründe entgegenstehen.

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf ein autonomes Adenom ist in dem Flußdiagramm der Abbildung 4 noch einmal graphisch zusammengefaßt.

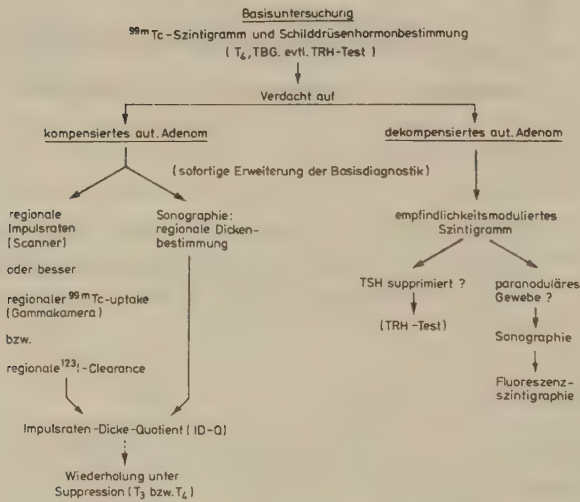


Abb.4: Untersuchungsablauf bei Verdacht auf autonomes Adenom der Schilddrüse (nach B.Leisner, W.Igl, PC.Scriba, 83)

Obwohl die genannten Methoden zu einer wesentlichen Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten des autonomen Adenoms geführt haben (83), ist die differentialdiagnostische Abgrenzung, insbesondere multifokal verteilter autonomer Adenome gegenüber der Hyperthyreose vom Typ Basedow in einer vorbestehenden knotigen Struma (68,103), Restschilddrüsen nach Resektion (27) oder unter Umständen der Thyreoiditis de Quervain (22) gelegentlich nicht möglich. Ob das übersteuerte Szintigramm in seiner diagnostischen Aussage den TSH-Stimulationstest vollkommen ersetzen kann, erscheint auch EMRICH und Mitarb. (26) zweifelhaft.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei risikolose Methoden untersucht, die die Stimulation supprimierten Schilddrüsengewebes und dessen szintigraphische Darstellung zum Ziel haben.

4. PATIENTEN UND METHODEN

4.1. Patienten

Untersucht wurden 37 Patienten, wovon 11 dem modifizierten TSH-Stimulationstest, 26 dem endogenen Stimulationstest zugeführt wurden. In den Tabellen I und II sind die Angaben über Alters- und Geschlechtsverteilung aufgeführt.

Tab. I: Patienten des modifizierten TSH-Tests

Zahl der Patienten :	11
Männlich/Weiblich :	1/10
Alter (Jahre) :	62 (38-79) (Median, Min-Max)

Tab. II: Patienten des endogenen Stimulationstests

Zahl der Patienten :	26
Männlich/Weiblich :	2/24
Alter (Jahre) :	73 (30-87) (Median, Min-Max)

Von allen der untersuchten Patienten wurden die nachfolgenden Bedingungen erfüllt.

Tab. III: Auswahlkriterien

-
- In den ^{99m}Tc -Szintigrammen (18,5 MBq) stellten sich ein oder mehrere Areale umschriebener Mehranreicherung dar. Ein Suppressionseffekt durch exogene Hormongabe (Suppressionstest) war wegen der Höhe der peripheren Hormonwerte (116) nicht zu erwarten.
 - Die peripheren T_3 - und/oder T_4 -Konzentrationen lagen deutlich im hyperthyreoten Bereich. Die T_3 - bzw. T_4 -/TBG-Quotienten waren erhöht, der TRH-Test (200 µg TRH i.v.; 30 Min.) negativ.
 - Übersteuertes Szintigramm und Sonographie führten bei 28 Patienten (=76%) nicht, bei 9 Patienten nicht eindeutig zum Nachweis paranodulären Gewebes.

4.2. Laborchemische Untersuchungen

Bei allen Patienten der Studie wurden die in Tabelle IV aufgeführten laborchemischen Untersuchungen vor dem Basisszintigramm, zum Zeitpunkt der Wiederholungsuntersuchung und sofern eine Radiojodtherapie erfolgte auch ca. 6 Monate nach der Behandlung durchgeführt. Thyreoglobulin- und mikrosomale Antikörper wurden nur bei der Erstuntersuchung bestimmt.

Tab. IV: Laborchemische Untersuchungen

(Laboratorium für klinische Chemie und Endokrinologie,
Medizinische Universitätsklinik München Innenstadt)

1. TSH - RIA: Normwerte (0-2,1 $\mu\text{E/ml}$) unter Nachweis 0,5 $\mu\text{E/ml}$	: Doppelantikörper Radioimmunassay modifiziert nach: Erhardt F, Marschner J, Pickardt R, Scriba PC (1973) Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyrotropin- Bestimmung. Z.klin.Chem.klin.Biochem. II : 381
2. T_4 - RIA: Normwerte (4,5-10,0 $\mu\text{g/dl}$)	: Doppelantikörper Radioimmunassay modifiziert nach: Gärtner R, Kewenig M, Horn K, Scriba PC (1980) A new principle of thyroxine (T-4) and triiodothyronine (T-3) radioimmunoassay in unextracted serum using antisera with binding optima at extreme pH-ranges. J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 18 : 571
3. T_3 - RIA Normwerte (110-180 ng/dl)	: Doppelantikörper Radioimmunassay modifiziert nach: Horn K, Kubiczek T, Pickardt CR Scriba PC (1977) Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Prä- paration, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin.Wochenschr. 55 : 881
4. TBG - RIA Normwerte (1,1-2,9 mg/dl)	: Doppelantikörper Radioimmunassay modifiziert nach: Horn K, Kubiczek T, Pickardt CR Scriba PC (1977) Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Prä- paration, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin.Wochenschr. 55 : 881
5. TGAK - RIA positiv: > 2 $\mu\text{EQ/l}$	: Enzymimmunassay (EIA) nach: Bermutz C, Gärtner R, Kewenig M, Horn K (1982) A Sandwich Enzyme immunoassay (EIA) for the determination of thyroglobulin anti- bodies (TgAb) in human serum Act.Endocrin. (Suppl.246) : 71
6. MAK Positiv: > 1 : 100	: Hämagglutinationstest (Wellcome)

4.3. Beschreibung der angewandten Verfahren

4.3.1. Modifizierter TSH-Test

Nach 14-tägiger Gabe eines Thyreostatikums (z.B. 3 mal 10 mg Carbimazol) werden an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils 10 i.E. bovines TSH i.m. injiziert. Am Tag der dritten i.m. Injektion wird ein ^{131}J -Zweiphasentest begonnen, der quantitative Messungen sowie Szintigramme nach 6, 24 und 48 Stunden beinhaltet (Abb.5). Wird unter dem exogenen TSH-Einfluß keine vollständige Rekompensation erzielt, so besteht auch hier die Möglichkeit, die Wiederholungsuntersuchung um ein übersteuertes Szintigramm zu erweitern.

4.3.2. Endogener Stimulationstest

Durch die Gabe eines Thyreostatikums über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen (z.B. 3 mal 10 mg/die Carbimazol) kann es durch die Blockierung der Hormonsynthese zu einem Anstieg des körpereigenen, hypophysären TSH kommen, das zur Stimulation des bis dahin inaktiven, nicht autonomen Gewebes führt. In einem Wiederholungsszintigramm werden im Vergleich zum Vorszintigramm identische Bezirke quantitativ gemessen. Szintigraphisch entsteht unter Thyreostatika-Gabe das Bild kompensierter oder in Kompensation übergehender autonomer Adenome.

Schema der im Rahmen des modifizierten TSH-Tests nach 14-tägiger thyreostatischer Vorbehandlung mit 20-30 mg Carbimazol/die durchgeführten Untersuchungen

1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
T ₃ , T ₄ , TBG TRH-Test		T ₃ , T ₄ , TBG	T ₃ , T ₄ , TBG	T ₃ , T ₄ , TBG	T ₃ , T ₄ , TBG
10 I.E. TSH i. m.	10 I.E. TSH i. m.	10 I.E. TSH i. m.			
		¹³¹ J-Test			
		6 h - A* SCAN mit quant. Messung	24 h - A* SCAN ggf. mit Übersteuerung	48 h - A* SCAN	

A* = ¹³¹J - AUFNAHME

5. ERGEBNISSE

5.1. Der modifizierte TSH-Test

5.1.1 Radionuklidaufnahme und Impulsratenverhältnis

Als entscheidend für die szintigraphische Diagnose des sogenannten dekompensierten autonomen Adenoms wird die Darstellung des zuvor supprimierten, regelbaren SD-Gewebes nach exogener TSH-Gabe angesehen. Bei allen untersuchten Patienten war das regelbare Gewebe durch 3 x 10 IE TSH zur erhöhten Radionuklidspeicherung stimuliert. Das Ausmaß der TSH-Stimulation läßt sich quantitativ durch die Bestimmung des Impulsratenverhältnisses gemessen über dem autonomen Adenom (100%) und dem paranodulären Gewebe (x %) vor und nach TSH-Injektion erfassen. Das Impulsratenverhältnis identischer Bezirke wurde im Mittel von 100% zu 28% auf 100% zu 71% gesteigert. Dieser Anstieg um den Faktor 2,5 ist hoch signifikant. Der Mittelwert ($\bar{x} \pm s$) der prozentualen Zunahme der paranodulären Speicherung beträgt $43\% \pm 19\%$. Die Änderung der Einzelwerte ist in Abbildung 6 graphisch wiedergegeben. Berücksichtigt man den Median (x) der prozentualen Änderung, so liegt dieser bei + 45% (minimal + 20%, maximal + 95%).

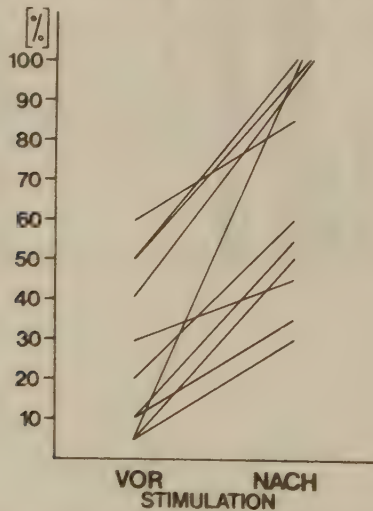


Abb.6 Änderung der prozentualen paranodulären Speicherung vor und nach 14-tägiger thyreostatischer Behandlung mit 20-30 ng MMI/Tag und 3x10 IE TSH i.m.

Bei Betrachtung der Einzelwerte (Abb.6) wird deutlich, daß in 5 Fällen die Nuklidaufnahme des sogenannten paranodulären Gewebes mehr als 10% des Speichermaximums beträgt. Auf die Diskrepanz zur szintigraphischen Klassifizierung des dekompensierten autonomen Adenoms wird in der Diskussion eingegangen. In einem Fall kam es zur Verschiebung des Impulsratenmaximums von autonomem Adenom (im Erstsztintigramm) zu paranodulärem Gewebe (im Stimulationssztintigramm). Dieser Effekt wird als partielles Leerlaufphänomen bezeichnet. Berücksichtigung in der Auswertung findet das partielle Leerlaufphänomen in Abbildung 7 in der die Differenz der Quotienten von paranodulärem Gewebe zu autonomem Gewebe vor und nach modifizierter Stimulation dargestellt ist. Die positive Änderung der Quotienten ist ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,001$).

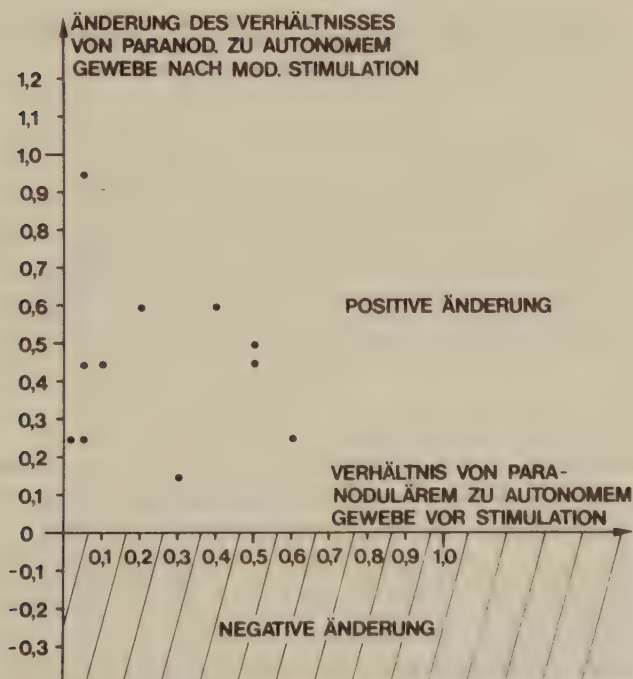


Abb. 7 Änderung der prozentualen Verhältnisse von paranodulärem (PNG) zu autonomem (AG) Gewebe vor (PNG(%) : AG(%)) und nach 14-tägiger thyreostatischer Behandlung mit 20-30 mg MMI/Tag und 3×10 IE TSH i.m. (PNG_s(%) : AG_s(%).

5.1.2. Veränderungen der SD-Hormonwerte und Ausfall des TRH-Tests.

Mittlere Ausgangswerte ($\bar{x} \pm s$) ohne thyreotrope Medikation:

T_4 : 12,3 µg/dl ($\pm$ 2,5) T_3 : 276 ng/dl ($\pm$ 78):
--

Der TRH-Test aller Patienten war negativ.

Mittelwerte nach 14-tägiger thyreostatischer Therapie und 3 x 10 i.E. TSH (i.m.):

T_4 : 7,9 µg/dl ($\pm$ 2,5) T_3 : 198 ng/dl ($\pm$ 72):

Der TRH-Test blieb bei 10 Patienten negativ, bei einem betrug das basale TSH 3,8 µE/ml und war im TRH-Test auf 7,3 µE/ml stimulierbar.
--

Die sequentielle Hormonanalyse ergab einen maximalen Anstieg der Serumwerte zwischen dem Tag der 3. TSH-Injektion und dem darauffolgenden Tag (1. Tag nach 3 x 10 i.E. TSH). Ein relativ schneller Abfall der Hormonkonzentrationen erfolgte dann innerhalb des 2. und 3. Tages nach letzter Injektion. In Tabelle V sind jeweils die maximalen Anstiege der sequentiellen Hormonkontrollen für T_3 und T_4 angegeben.

Tab. V: Laborchemische Werte mit Angaben der prozentualen Speicherung über autonomem Gewebe (AG) und paranodulärem Gewebe (PNG), Diagnose und Therapie

	T ₄ (µg/dl)		T ₃ (ng/dl)		TSH/TRH-T (µE/ml)		Speicherung (%)		Änderung der PNS (%)	Diagnose	Therapie
	vor°	nach*	vor°	nach*	vor°	nach*	AG : PNG vor°	AG : PNG nach*			
1.	9,3	4,9	190	110	<0,5	<0,5	100 : 10	100 : 55	+ 45	unifok.a.A.	subt.Res.
2.	14,3	12,5	229	197	<0,5	<0,5	100 : 50	100 : 100	+ 50	multifok.a.A.	Radiojod
3.	9,2	5,1	288	213	<0,7	<3,8	100 : 5	100 : 30	+ 25	unifok.a.A.	subt.Res.
4.	11,4	5,0	227	103	<0,7	<0,7	100 : 5	100 : 50	+ 55	multifok.a.A.	Radiojod
5.	14,4	10,5	231	144	<0,7	<0,7	100 : 10	100 : 30	+ 20	unifok.a.A.	Radiojod
6.	15,1	8,4	329	282	<0,7	<0,7	100 : 50	100 : 95	+ 45	multifok.a.A.	subt.Res.bds.
7.	10,7	6,9	236	177	<0,8	<0,6	100 : 60	100 : 85	+ 25	multifok.a.A.	Radiojod
8.	12,1	10,4	272	184	<0,7	<0,5	100 : 60	60 : 100	+ 40	multifok.a.A.	Radiojod
9.	11,8	8,8	354	319	<0,6	<0,6	100 : 5	100 : 100	+ 95	unifok.a.A.	Radiojod
10.	10,4	6,4	223	163	<0,7	<0,7	100 : 40	100 : 100	+ 60	multifok.a.A.	Radiojod
11.	17,1	7,9	457	290	<0,7	<0,7	100 : 10	100 : 35	+ 25	multifok.a.A.	Radiojod

° vor thyreostatischer Behandlung

* nach 14-tägiger thyreostatischer Behandlung mit 30 mg MMI/die und 3 x 10 IE TSH i.m.

5.1.3. Diagnose und Therapie

Der modifizierte TSH-Test führte bei 7 Patienten zur Diagnose multifokaler autonomer Adenome, bei 4 Patienten wurden unifokale autonome Adenome diagnostiziert. In allen Fällen konnte die Diagnose durch die anschließende Therapie bestätigt werden. Bei 4 Patienten erfolgte die subtotale Resektion der SD, bei einem dieser Patienten beidseits, da die polytope Verteilung des autonomen Gewebes gesichert war.

Die Histologie der Resektionspräparate ergab mikrofollikuläre Adenome mit den morphologischen Zeichen einer gesteigerten Stoffwechselaktivität. 7 Patienten erhielten eine Radiojodtherapie, berechnet auf eine Hd von 400 Gy. In den Kontrollszintigrammen 6 Monate nach der Behandlung waren die autonomen Adenome aller Patienten eindeutig ausgeschaltet mit korrespondierender Darstellung des regelbaren Gewebes. Die Hormonwerte lagen innerhalb des Normbereichs, der TRH-Test war positiv. Ein Patient entzog sich der Hormonkontrolle nach Therapie.

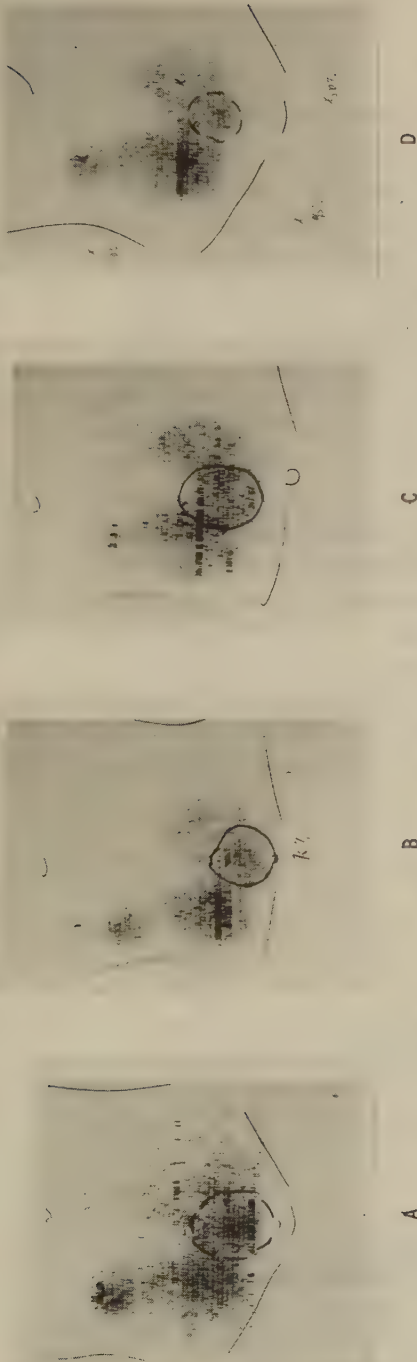


Abb. 8 Modifizierter TSH-Test

79-jährige Patientin mit Struma diffusa partim nodosa Grad II. A = Basisszintigramm ^{99m}Tc (18,5 MBq). Hormonwerte: $\text{T}_3\text{-RIA}$ 457 ng/dl; $\text{T}_4\text{-RIA}$ 17,1 $\mu\text{g/dl}$; TRH-Test negativ; keine erhöhten Antikörpertiter für MAK + TGAK. B = ^{99m}Tc -Szintigramm (18,5 MBq) nach 14-tägiger thyreostatischer Behandlung mit 3 x 10 mg MMI/die (vor exogener TSH-Stimulation); Hormonwerte: $\text{T}_3\text{-RIA}$ 258 ng/dl; $\text{T}_4\text{-RIA}$ 8,1 $\mu\text{g/dl}$; TRH-Test negativ. Keine wertbare Änderung der glandulären Radionuklidverteilung. C = Stimulationsszintigramm mit ^{131}Jod (1,85 MBq) 24 Std. nach 3 x 10 IE TSH. Hormonwerte: $\text{T}_3\text{-RIA}$ 290 ng/dl; $\text{T}_4\text{-RIA}$ 7,9 $\mu\text{g/dl}$ TRH-Test negativ. Signifikante Zunahme der paranodulären Speicherung über dem linken SD-Lappen kranial. D = ^{99m}Tc -Szintigramm (18,5 MBq) 16 Tage nach Absetzen der thyreostatischen Medikation. Die multifokalen autonomen Adenome gehen erneut in die Dekompensation über. E = ^{99m}Tc -Szintigramm (18,5 MBq) 5 1/2 Monate nach ^{131}Jod -Therapie berechnet auf eine Hd von 400 Gy. Homogene und nahezu seitengleiche Nuklidanreicherung beider SD-Lappen. Hormonwerte: $\text{T}_4\text{-RIA}$ 7,4 $\mu\text{g/dl}$, positiver TRH-Test. $\text{TSH}_{(0)}$ 2,8 $\mu\text{E/ml}$, $\text{TSH}_{(30)}$ 16,8 $\mu\text{E/ml}$.
Diagnose: Multifokale autonome Adenome.

5.2. Der endogene Stimulationstest

5.2.1. Radionuklidaufnahme und Impulsratenverhältnis

Der endogene Stimulationstest führte im Wiederholungszintigramm aller der damit untersuchten Patienten zu einer signifikanten Erhöhung der paranodulären Speicherung. Das Ausmaß der durch Thyreostase bewirkten hypophysären TSH-Stimulation läßt sich quantitativ durch die Bestimmung des Impulsratenverhältnisses von autonomem (100%) zu paranodulärem (x %) Gewebe vor und nach antithyreoidaler Therapie wiedergeben. Nach durchschnittlich 5-wöchiger Einnahme von 20 bis 30 mg Carbimazol pro Tag wurde die relative Speicherung des paranodulären Gewebes im Mittel von 37% auf 77% des Impulsratenmaximums gesteigert. Der Anstieg der Radionuklidaufnahme um den Faktor 2 ist signifikant und als eindeutiger Nachweis regelbaren Gewebes zu werten. Die Differenz der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s$) beträgt $40\% \pm 18\%$. Der Median der prozentualen Zunahme liegt bei 37,5%, die gesamte Spannweite der ermittelten Werte bei einem Minimum von 12% und einem Maximum von 90%. In Abbildung 8 ist die Änderung der Einzelwerte graphisch dargestellt.

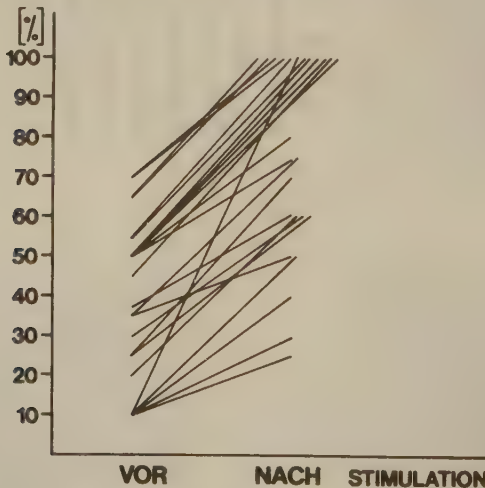


Abb. 9 Änderung der prozentualen Speicherung des paranodulären Gewebes vor und nach durchschnittlich 5-wöchiger thyreostatischer Behandlung mit 20-30 mg MMI/Tag

In 8 Fällen kam es zur Verschiebung des Impulsratenmaximums, das heißt, daß im Wiederholungsszintigramm das Maximum der Speicherung über dem paranodulären Gewebe gemessen wurde (part. Leerlaufphänomen). Die verminderte Speicherung des autonomen Gewebes wurde nicht in die Berechnung des Änderungsfaktors einbezogen. In Abbildung 9 ist die Differenz der Quotienten von paranodulärem zu autonomem Gewebe vor und nach endogener Stimulation dargestellt. Diese Form der Auswertung ermöglicht es, auch die reduzierte Speicherung des autonomen Gewebes zu erfassen.

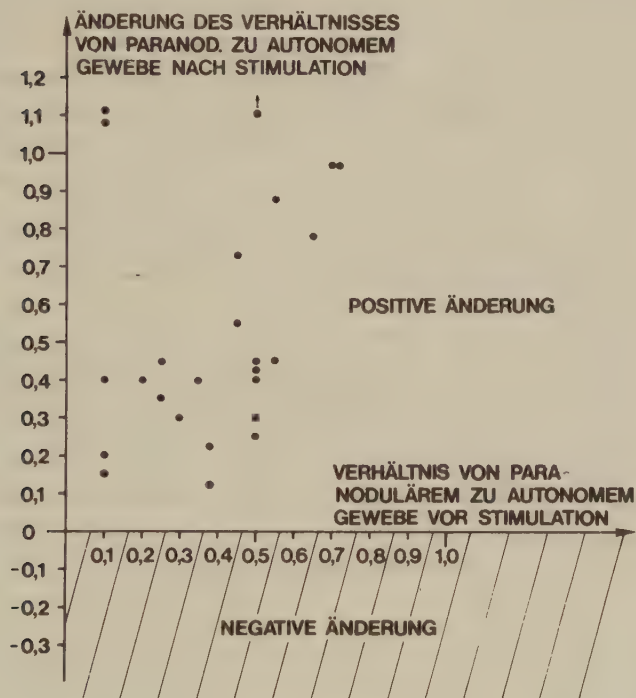


Abb. 10 Änderung der prozentualen Verhältnisse von paranodulärem (PNG) und autonomem (AG) Gewebe vor ($\text{PNG}(\%) : \text{AG}(\%)$) und nach durchschnittlich 5-wöchiger thyreostatischer Behandlung mit 20-30 mg MMI/Tag ($\text{PNG}_S(\%) : \text{AG}_S(\%)$).

5.2.2. Veränderungen der SD-Hormonwerte und Ausfall des TRH-Tests.

Mittlere Ausgangswerte ($\bar{x} \pm s$) ohne thyreotrope Medikation:

$T_4 : 11,7 \text{ } \mu\text{g/dl } (\pm 3,6)$	$T_3 : 266 \text{ ng/dl } (\pm 90)$
---	-------------------------------------

Der TRH-Test aller Patienten war negativ.

Mittelwerte nach durchschnittlich 5-wöchiger thyreostatischer Therapie mit 20 -40 mg Carbimazol pro Tag:

$T_4 : 4,3 \mu\text{g/dl } (\pm 2,6)$	$T_3 : 109 \text{ ng/dl } (\pm 33)$
---------------------------------------	-------------------------------------

Der TRH-Test war bei 24 Patienten zum Zeitpunkt des Wiederholungsszintigramms positiv. Bei 2 Patienten blieb das basale TSH unterhalb der Nachweisgrenze und konnte auch im TRH-Test nichtmeßbar stimuliert werden. Die peripheren Hormonwerte dieser beiden Patienten lagen deutlich im hypothyreoten Bereich, der Anstieg der paranodulären Speicherung betrug 45% bzw. 55%.

5.2.3. Diagnose und Therapie

Der endogene Stimulationstest führte bei 19 Patienten zur Diagnose multifokaler autonomer Adenome, bei 7 Patienten zur Diagnose eines unifokalen autonomen Adenoms.

Bei 23 der insgesamt 26 Patienten wurde die Diagnose durch die anschließende Therapie bestätigt. 16 Patienten erhielten eine Radiojodbehandlung berechnet auf eine HD von 400 Gy. In den Kontrollszintigrammen nach Therapie (ca. 6 Monate) entsprachen die prozentualen Speicherungen über dem paranodulären Gewebe denen der Stimulationsszintigramme. Eine verminderte oder nahezu aufgehobene Radionuklidaufnahme fand sich über den autonomen Arealen. Die TRH-Tests dieser Patienten waren positiv. Bei zweien bestand eine hypothyreote Funktionslage die der hormonellen Substitution bedurften. Bei den verbleibenden 7 Patienten erfolgte in fünf Fällen eine subtotale SD-Resektion beidseits, in zwei Fällen die Enukleation des Adenoms. Ein Patient steht zur Radiojodtherapie an, 2 Patienten lehnten wegen ihres hohen Alters (87 Jahre und 84 Jahre) eine definitive Therapie ab und blieben daraufhin unter kontrollierter thyreostatischer Behandlung.

6. DISKUSSION

6.1. Möglichkeiten und Grenzen der etablierten diagnostischen Verfahren.

Eine ausreichend sichere Erkennung des autonomen Adenoms allein aufgrund klinischer Kriterien ist nicht möglich (26). Das Beschwerdebild ist häufig uncharakteristisch oder aber diskret (103). Hormonanalytik und TRH-Stimulationstest haben für das autonome Adenom begrenzte differentialdiagnostische Bedeutung. Normale periphere Hormonwerte und positiver TRH-Test schließen autonome Gewebsanteile nicht aus, umgekehrt sind hyperthyreote Serumwerte und negativer TRH-Test nicht beweisend für das Vorliegen eines autonomen Adenoms (26). Hormonanalytik und TRH-Test allein erlauben zwar den Ausschluß einer Hyperthyreose nicht aber den eines autonomen Adenoms (83).

Der Verdacht ergibt sich aus dem Radionuklidscintigramm. Das klassische Bild liefert die isolierte Anreicherung ausschließlich im Adenom, (dekompensiertes autonomes Adenom). Der Nachweis supprimierten, paranodulären Gewebes gilt als entscheidendes Kriterium zur differentialdiagnostischen Abgrenzung dekompenzierter autonomer Adenome gegenüber der Hyperthyreose vom Typ Basedow, der postoperativen Rezidivstruma, der einseitigen Schilddrüsenaplasie und u.U. der Thyreoiditis de Quervain.

Bei dekompenzierten autonomen Adenomen ist das paranoduläre Gewebe im Basisszintigramm nicht sichtbar. Der Nachweis dieses paranodulären Gewebes erfolgt bei unifokalen dekompenzierten autonomen Adenomen im empfindlichkeitsmodulierten Szintigramm. D.h. das Ratemeter des Scanners wird nicht wie üblich auf die maximale Impulsrate (über dem autonomen Adenom) sondern auf die niedrigere Impulsrate (im extranodulären Gewebe) kalibriert. Ein gewisser Grad TSH-

unabhängiger Jodaufnahme ist eine physiologische Eigenschaft jedes Schilddrüsenfollikels (133). Durch die empfindlichkeitsmodulierte Einstellung des Szintigramms ist es oft möglich, die Basalaktivität der nicht stimulierten Follikel zu erfassen. Es fanden sich jedoch in unserem Krankengut, wie auch dem anderer Untersucher (27,67, 109,149,151) Patienten mit szintigraphisch dekompensierten autonomen Adenomen bei denen sich auch nach Einstellung des Maximums auf das paranoduläre Gewebe keine signifikante Aktivitätsanreicherung in diesem nachweisen ließ.

Die Basalaktivität des extranodulären Gewebes kann demnach so gering sein, daß sie szintigraphisch nicht mehr erfaßbar ist (27). Dieses Verfahren führt daher nur bei 85% der Patienten mit isoliert speicherndem autonomen Adenom zuverlässig zur Diagnose (56).

Neben der umschriebenen Verteilung autonomen Schilddrüsen-gewebes fand STUDER et al. (135) anhand autoradiographischer Untersuchungen auch multinodulär verteilte autonome Zellverbände (TMG-Toxic multinodular goiter). Bei multifokalen oder großen, das paranoduläre Gewebe überdeckenden dekompensierten autonomen Adenomen kann das übersteuerte Szintigramm nicht den Nachweis normal regelbaren Gewebes erbringen. Zusammenfassen ergeben sich für nicht diagnostizierte Fälle folgende Ursachen:

1. Szintigraphisch nicht erfaßbare Basalaktivität des supprimierten Gewebes (Langzeitsuppression).
2. Multifokal verteilte dekompensierte autonome Adenome.
3. Große, das paranoduläre Gewebe überdeckende autonome Adenome.
4. Nicht-optimale Technik.

Die S o n o g r a p h i e der Schilddrüse bietet eine weitere Möglichkeit, im Basisszintigramm nicht dargestelltes Schilddrüsen-gewebe abzubilden. Die sonographische Diagnose autonomer Adenome ist wegen des morphologisch ähnlichen Ultraschallbildes anderer Schilddrüsen-veränderungen nicht möglich (83,101,103). Differential-

diagnostisch kommen dabei vor allem regressive Strumaknoten, nicht-stoffwechselaktive follikuläre Adenome, organisierte Blutungszysten und Schilddrüsenmalignome in Betracht (150). Nach Untersuchungen von PFANNENSTIEL (103) sowie eigenen Beobachtungen stellen sich autonome Adenome in ca. 60%, nach OLBRICHT et al. (101) in ca. 80% der Fälle als gut abgrenzbare, im Vergleich zum umgebenden SD-Gewebe echoärmere Areale dar. Die Binnenstruktur ist aufgrund kleinerer oder größerer liquider Anteile in 84% inhomogen, in 50% findet sich ein nahezu echoloser Randsaum (101). Dieser typische, keinesfalls jedoch pathognomonische sonographische Befund ist in Verbindung mit einem Szintigramm, in dem sich an korrespondierender Stelle der Verdacht auf ein autonomes Adenom ergibt, als diagnosesichernd anzusehen. Der indirekte Nachweis dekomensierter autonomer Adenome, der in der sonographischen Darstellung szintigraphisch supprimierten Gewebes zu sehen ist, kann erheblich erschwert sein bei ausgeprägten zystischen und/oder regressiven Veränderungen, die man auch bei der postoperativen Rezidivstruma und nicht-immunogenen Formen der Thyreoiditis findet.

Für die Diagnose des dekomensierten autonomen Adenoms kann auch die Fluoreszenzszintigraphie eingesetzt werden, die den unmittelbaren Nachweis paranodulären, jodhaltigen Schilddrüsen Gewebes erlaubt (83). Voraussetzung für die Darstellbarkeit des SD-Gewebes ist ein Jodgehalt von mindesten 0,1 mg/g, anderenfalls ist das Verfahren nicht bildgebend. Niedrige Jodkonzentrationen sind jedoch in Strumagewebe und vor allem nach Langzeitsuppression die Regel (84).

Empfindlichkeitsmoduliertes Szintigramm, Sonogramm und Fluoreszenzszintigramm stellen eine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten dar und führen in den meisten Fällen durch die Darstellung des paranodulären Gewebes sicher zur Diagnose des dekompen-

sierten autonomen Adenoms. Bei ca. 7% der von uns untersuchten Patienten war jedoch die exakte Diagnosestellung mit den genannten Verfahren nicht möglich. Eine eindeutige differentialdiagnostische Abgrenzung autonomer Adenome, insbesondere gegenüber der immunogenen Hyperthyreose in vorbestehenden knotigen Strumen (68,127) ist sowohl wegen des unterschiedlichen Risikos für den Patienten z.B. vor oder nach Jodexposition (87) als auch wegen des unterschiedlichen Vorgehens bei der Behandlung zu fordern (11). In Problemfällen kann es somit notwendig werden, diagnostische Verfahren anzuwenden, die das unterschiedliche metabolische Verhalten von autonomem und regelbarem Gewebe erfassen (Benker (7), Breithaupt (15), Calvi (17), Doepp (22), Emrich (27), Heinze (57), Hurley (68), Leisner (83), Kallee (76), Pickardt (105)).

6.2. Der modifizierte TSH-Test

6.2.1. Herkömmlicher TSH-Stimulationstest und modifizierter TSH-Test im Vergleich

In solchen Fällen wiederholt immer noch die Mehrzahl der Untersucher zur Sicherung der Diagnose eines dekompenzierten oder fast dekompenzierten autonomen Adenoms das Szintigramm nach Stimulation mit exogenem TSH (27). Die vergleichende Bewertung von Szintigrammen vor und nach TSH-Stimulation ohne Berücksichtigung der Impulsratenverhältnisse über dem autonomen Adenom und dem paranodulären Gewebe ist besonders von BÖRNER et al. (12) kritisch untersucht worden. Die dort angeführten Fehlermöglichkeiten konnten bei der von CANTOR et al. (18) und HEINZE et al. (52) vorgeschlagenen Methode der punktförmigen Messung von Impulsraten, die auch wir verwendeten, weitgehend ausgeschaltet werden. Ziel des sogenannten TSH-Tests ist die szintigraphische Erfassung des gesteigerten Radionuklid-Transports im paranodulären Gewebe. Unter den Faktoren die physiologischerweise den Jodid Transport beeinflussen

ist - neben Jodid selbst - TSH am wichtigsten (49). Vergleicht man den herkömmlichen TSH-Stimulationstest (57) mit dem modifizierten TSH-Test, so ergibt sich in beiden eine durchschnittliche Zunahme der paranodulären Speicherung von etwa 40%. Das heißt, daß der modifizierte TSH-Test über die gleiche Treffsicherheit verfügt. Die Wirkung des TSH beschränkt sich jedoch nicht auf die diagnostisch wichtige Partialfunktion des Jodid-Transports, sondern beeinflußt alle Stufen des intrathyreoidalen Jod-Stoffwechsels (50,134). Unter den faßbaren Partialfunktionen reagiert die Hormonsekretion am empfindlichsten, ihr Ausmaß ist in einem gewissen Bereich der TSH-Dosis proportional (110). Durch diagnostische TSH-Dosen wird sowohl die Sekretion der gespeicherten SD-Hormone als auch, in abnehmender Empfindlichkeit, deren Synthese angeregt (120). Zudem ist das autonome Gewebe, wie INGRISCH et al. (72) zeigen konnten, nicht TSH-refraktär, sondern ebenfalls, wenn auch in geringerem Ausmaß, dosisabhängig stimulierbar. Dieser Effekt führt gegebenenfalls zum sogenannten Leelaufphänomen des autonomen Adenoms (72,130). Die genannten Gründe machen deutlich, daß der herkömmliche TSH-Test insbesondere für Patienten mit bereits erhöhtem Hormonmetabolismus und hyperthyreotem klinischen Bild ein Risiko darstellt, da er zu einer akuten Steigerung der Stoffwechsellage führen kann. Selbst der auf eine Dosis von $2 \times 2,5$ IE reduzierte TSH-Test führte nach Untersuchungen von HEINZE et al. (57) bei 16% der untersuchten Patienten zu einem Anstieg des Serumthyroxins in den hyperthyreoten Bereich gegenüber 50% bei der Verwendung höherer Dosen (57). Als Maß für die TSH-bedingte Hormonausschüttung aus der SD wurde in dieser Versuchsserie nur T_4 gemessen. Nach Untersuchungen von EMRICH und Mitarb. (28) ist nach hohen TSH-Dosen mit einer disproportionierten Trijodthyronin-Ausschüttung zu rechnen. UNGER et al. (144) fanden bereits nach 0,5 IE TSH einen linearen und signifikanten T_3 -Anstieg im Gegensatz zu T_4 , das erst auf eine Dosis

von 1 IE TSH reagierte. Auch vom physiologischen Konzept der TSH-Stimulation her ist diese Disproportionalität zu erwarten, da die T_3 -Synthese in sehr viel höherem Maß TSH abhängig ist als die T_4 -Synthese (134). Die sequentielle Hormonanalyse der mit dem modifizierten TSH-Test untersuchten Patienten zeigt, daß die T_4 -Konzentrationen nach 3×10 IE TSH unter thyreostatischer Abdeckung in allen Fällen unter den Ausgangswerten lagen und nur bei einem Patienten die obere Normgrenze geringfügig überschritten wurde. Die maximalen T_4 -Anstiege nach Stimulation betrugen im Mittel nur 64% der Werte vor thyreostatischer Behandlung.

Ein erwartungsgemäß höheres Verhältnis ergab sich bei den T_3 -Serumwerten. Sie erreichten nach Stimulation im Maximum 71% der Ausgangswerte. Während die T_3 -Werte aller Patienten vor antithyreoidaler Behandlung deutlich im hyperthyreoten Bereich lagen ($\bar{x}=276 \text{ ng/dl} \pm 78$), erreichten die maximalen Anstiege unter Stimulation mit einem Mittelwert ($\bar{x} \pm s$) von $198 \text{ ng/dl} \pm 72$ nur noch bei der Hälfte der Patienten den hyperthyreoten Bereich, in jedem Fall aber waren sie niedriger als die Ausgangswerte vor thyreostatischer Therapie. Ein maximaler Anstieg der Serumkonzentrationen ergab sich zwischen dem Tag der 3. TSH-Injektion und dem darauffolgenden Tag. Gleichartige Befunde wurden von HEINZE et al. (55) mitgeteilt. WILLIAMS et al. (151) beschrieben eine mittlere Gipfelzeit für Thyroxin von 27 Stunden nach einmaliger TSH-Injektion von 10 IE. Ein relativ schneller Abfall der Hormonwerte erfolgte dann innerhalb des 2. und 3. Tages nach der letzten Injektion. Eine klinische Manifestation der vermehrten Hormonfreisetzung trat bei den von uns untersuchten Patienten nicht auf. Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem TSH im TRH-Test subnormal stimulierbar war, blieben die TRH-Teste aller Patienten nach 14-tägiger Thyreostase negativ.

6.2.2. Hormonmetabolismus unter den Bedingungen des modifizierten TSH-Tests.

Der gegenüber dem herkömmlichen TSH-Test quantitativ veränderte Hormonmetabolismus unter den Bedingungen des modifizierten TSH-Test läßt sich durch den thyreostatischen Effekt erklären: Thyreostatika der Thionamidgruppe (MMI) hemmen sowohl die durch TPO (thyreoidale Peroxidase) vermittelte Jodination von Tyrosylgruppen im Thyreoglobulin als auch die Kopplungsreaktion von Jodtyrosinen (MID, DIT) zu Jodthyroninen (T_4 und T_3) (139). Dabei wird die Schilddrüsenhormonsynthese mit abnehmender Empfindlichkeit in der folgenden Reihenfolge gehemmt (120):

1. Blockade der Kopplungsreaktion
2. Blockade der Dijodtyrosinsynthese (DIT)
3. Blockade der Monojodtyrosinsynthese (MIT)

Die Kenntnis dieser Reihenfolge ist wichtig für das Verständnis der klinischen Beobachtung, daß unter thyreostatischer Behandlung von Hyperthyreosen mit MMI, die aus zwei Molekülen Dijodtyrosin resultierende T_4 -Synthese früher sistiert und somit die T_4 -Konzentrationen im Serum schneller abfallen, während die Synthese von T_3 (durch Kopplung von 1 Molekül DIT und 1 Molekül MIT) weniger und langsamer inhibiert wird, was einen verzögerten Abfall der T_3 -Serumkonzentrationen zur Folge hat. Den quantitativen Nachweis der inhibitorischen Wirkung von MMI erbrachten LAZARUS und Mitarb. (82). Sie konnten zeigen, daß 10 mg 35 S-markierten Methimazols 8 Stunden nach Applikation bei hyperthyreoten Patienten zu einer Blockierung der Jodorganifikation von 86% führten.

Die Vorstellung, daß sich TSH primär an einen oder verschiedene TSH-Rezeptoren bindet und dort ein oder mehrere Adenylzyklasesysteme stimuliert konnte im Tierversuch nachgewiesen werden (112) und wird heute allgemein akzeptiert (49). TSH steigert dadurch alle biochemischen

Reaktionen, die der Hormonsynthese dienen, wie Jodid-Transport, Jodidoxidation, Jodination von Tg, Tg-Synthese, Tg-Endocytose und induziert in besonderem Maße deren Sekretion (50). Durch die fast vollständige thyreostatische Hemmung der peroxydasekatalysierten Hormonsynthese (82) reduziert sich der Effekt des verabreichten TSH auf die Freisetzung der in verminderter Menge neusynthetisierten Hormone, insbesondere der Trijodthyronine. Es konnte gezeigt werden, daß selbst bei der Verwendung sehr hoher TSH-Dosen die Serumkonzentration für T_3 und T_4 deutlich unter den Ausgangswerten lagen. Das heißt, daß die Gefahr der hormonellen Exacerbation - deretwegen der herkömmliche TSH-Test nur noch selten angewandt wurde (54,104) - bei dem durch thyreostatische Blockade modifizierten Test nicht gegeben ist. Die Entwicklung einer für den Patienten bedrohlichen hyperthyreoten Funktionslage ist nicht zu befürchten, da die vor antithyreoidaler Therapie bereits tolerierten Hormonkonzentrationen bei keinem der untersuchten Patienten erreicht wurden.

Die Hormonsekretion ist nach Untersuchungen von PURVES (110) und HEINZE (57) in dem für den TSH-Test relevanten Bereich der verabreichten TSH-Dosis proportional. Überträgt man die von HEINZE und WÖHLER (57) nachgewiesene Dosisabhängigkeit auf den modifizierten TSH-Test, so lassen sich bei der Verwendung von 2×5 IE TSH bei unverändert eindeutiger diagnostischer Aussage des Tests (57) noch geringere periphere Hormonkonzentrationen erwarten.

6.2.3. Nebenwirkungen des bovinen TSH

Ebenfalls dosisabhängig sind nach Untersuchungen von TAUNTON (138) und KRISHNAMURTHY (79) die Nebenwirkungen des Fremdeiweiß enthaltenden bovinen TSH. Eine lineare Abhängigkeit zwischen verabreichter TSH-Dosis und dem Auftreten allergischer Reaktionen besteht bis zu einer kumulativen Dosis von 150 IE TSH (79). Sie

gilt demnach auch für den Bereich des TSH-Tests. Zur Beurteilung allergischer Reaktionen des TSH werden häufig die Untersuchungsergebnisse von TAUNTON und Mitarbeiter angeführt, die einem Kollektiv euthyreoter Patienten entstammen. Diese erlauben nach KRISHNAMURTHY keine eindeutige Trennung zwischen den TSH-bedingten allergischen Reaktionen und den Nebenwirkungen der TSH-bedingten Hormonfreisetzung. In einer neueren Untersuchung fand KRISHNAMURTHY (79) bei thyreoidektomierten Patienten als wirklich allergische Reaktionen die Induration der Injektionsstelle und die Urtikaria. Nach einer kumulativen Dosis von 30 IE bis 50 IE TSH reagierten 3 von 42 Patienten in diesem Sinne allergisch; nach einer kumulativen Dosis von gemittelt 116 IE weitere 15 Patienten. Die übrigen, nicht allergisch reagierenden Patienten erhielten Dosen zwischen 50 IE und 150 IE TSH.

Bei den von uns untersuchten Patienten ließen sich anamnestisch und klinisch nach 30 IE TSH keine allergischen Reaktionen feststellen. Dennoch sollten auch im modifizierten TSH-Test geringere Mengen TSH (2×5 IE) verwendet werden, um bei gleicher diagnostischer Aussage das Risiko allergischer Reaktionen noch weiter zu reduzieren.

6.2.4. Schema des modifizierten TSH-Tests für den klinischen Einsatz.

Die Durchführung des modifizierten TSH-Tests nach dem von uns angegebenen Schema wurde für die vorliegende Studie konzipiert. Für den klinischen Einsatz als diagnostisches Verfahren ist das Untersuchungsprogramm zu aufwendig und, wie HEINZE und WÖHLER zeigen konnten, auch nicht erforderlich. Nach Erstellung des Basisszintigramms mit ^{99m}Tc wird zur Sicherung der Diagnose folgendes Vorgehen empfohlen:

1. 8 - 10 tägige thyreostatische Therapie mit
3 x 10 mg MMI
2. 2 x 5 IE TSH an zwei aufeinanderfolgenden Tagen
3. Wiederholung des ^{99m}Tc -Szintigramms 6 Stunden
nach der letzten TSH-Injektion

Durch die Verwendung von ^{99m}Tc im Wiederholungsszintigramm entgeht man auch der Gefahr der Fehlinterpretation, die bei der Verwendung unterschiedlicher Radionuklide gegeben sein kann (12,149).

Im Vergleich mit dem herkömmlichen TSH-Test, der als belastenden Nebeneffekt häufig erhebliche Anstiege des Schilddrüsenhormonspiegels provozierte (55,152), erweist sich der modifizierte TSH-Test als eindeutig überlegen. Durch die thyreostatische Blockade wird die diagnostische Treffsicherheit nicht beeinträchtigt, wohl aber das Risiko der hormonellen Exazerbation ausgeschaltet.

Wir sind deshalb der Meinung, daß bei gegebener Indikation, das heißt erfolglosem Einsatz von übersteuer-tem Szintigramm, Sonographie und gegebenenfalls Fluoreszenzszintigraphie der herkömmliche TSH-Test durch den modifizierten TSH-Test ersetzt werden sollte.

6.3. Der endogene Stimulationstest

6.3.1. Chronologische Übersicht über die Entwicklung des endogenen Stimulationstests.

Die Stimulation des funktionell bis auf eine Basalaktivität supprimierten, paranodulären Gewebes bei dekompenzierten autonomen Adenomen gelingt gleichermaßen mit dem zweiten, von uns untersuchten Verfahren, dem sogenannten endogenen Stimulationstest. Nach län-

gerfristiger antithyreoidaler Therapie werden die Schilddrüsenfollikel des regelbaren Gewebes zur Wiederaufnahme ihrer normalen Funktion stimuliert, die sich szintigraphisch in einer regional vermehrten Radionuklidspeicherung manifestiert. Auf die vergleichende Bewertung der Szintigramme wurde bereits in Kapitel 6.2.1. eingegangen. Unter hypophysärer Stimulation entsteht das Bild kompensierter oder in Kompensation übergehender autonomer Adenome. Diese Beobachtung ist nicht neu. Bereits 1972 verglich FEYNES (31) bei 10 Patienten mit dekompenzierten autonomen Adenomen die thyreoidale Radiojodverteilung nach MMI und exogenem TSH. Bei 7 Patienten entstanden unter der Wirkung von MMI gleiche szintigraphische Bilder wie nach der Verabreichung von TRH. In 2 Fällen verminderte sich die relative Radionuklidspeicherung des autonomen Adenoms (part. Leerlaufphänomen), in einem wurde das Adenom jodnegativ (Leerlaufphänomen). Bei einem Patienten konnte die Diagnose erst aufgrund der Wiederholungsuntersuchung gestellt werden. TADZER et al. (137) berichteten über ähnliche Ergebnisse nach durchschnittlich 10-monatiger Behandlung mit MMI.

An Stelle eines Thyreostatikums der Thionamidgruppe verwendeten KALLEE und Mitarb. (76) abfallende Dosen von Perchlorat, dessen thyreostatische Wirkung auf der kompetitiven Inhibition des Jodidtransport beruht. Autonome Adenome besitzen eine besonders hohe Avidität für Jodid und reichern deshalb auch andere Halogene wie Perchlorat selektiv an (37). Unter der Vorstellung, daß infolge der Perchloratavidität des autonomen Gewebes nur ein geringer Teil der verabreichten Dosis in das supprimierte SD-Gewebe gelangt, erwartete man in diesem eine verminderte Blockade der Jodidaufnahme. Innerhalb von 1 - 2 Monaten trat in 12 von 14 Fällen die erwartete Änderung des szintigraphischen Bildes ein: Speicherung von Radiojod in

den ursprünglich "kalten" Arealen der SD und eine verminderte oder aufgehobene Speicherung in den "heißen" Knoten. Zwei der 14 mit Perchlorat behandelten Patienten wurden klinisch zwar euthyreot, wiesen jedoch keine Änderung der glandulären Nuklidverteilung auf. Ihre TSH-Spiegel waren durch TRH nicht stimulierbar. Bei 2 weiteren Patienten, die statt Perchlorat MMI erhielten, fanden die Untersucher ebenfalls "eine deutliche Reaktivierung des vorher atrophischen SD-Gewebes" (76). In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde das Verhalten von autonomem und regelbarem Gewebe auf Jodisationshemmer methodisch untersucht (17). Die durch das Thyreostatikum veränderten regionalen Impulsraten über autonomem und regelbarem SD-Gewebe wurden als Doppelquotient zueinander in Beziehung gesetzt. Von insgesamt 56 Patienten, bei denen primär der Verdacht auf ein autonomes Adenom bestand, hatten 22 Patienten ein durch anerkannte Verfahren gesichertes autonomes Adenom (Doppelquotient = 1,74), 19 Patienten sicher kein autonomes Adenom (Doppelquotient = 1,22). 15 Patienten fielen in den zwischen beiden Gruppen liegenden Grenzbereich der keine eindeutige diagnostische Zuordnung erlaubte. Der Doppelquotient stellt eine besondere Form der Auswertung des endogenen Stimulationstests dar. Voraussetzung ist daher eine mindestens 3-wöchige thyreostatische Behandlung sowie die Wiederholung des Tc-Szintigramms. CALVI und Mitarb. (17) halten die Bestimmung des Doppelquotienten für eine geeignete Methode zur Trennung von autonomem und regelbarem Gewebe.

Sollte das Verfahren von den Untersuchern generell für die Erkennung autonomen Gewebes vorgesehen sein, dann ist einzuwenden, daß es für diesen Zweck zu langwierig und aufwendig ist. Mit den bereits genannten etablierten Methoden, dem übersteuerten Szintigramm, der Sonographie und unter Umständen deren Kombination mit der quantitativen Szintigraphie, gegebenenfalls auch der Fluoreszenzszintigraphie können ca. 93% der dekompen-

sierten autonomen Adenome bereits am ersten Untersuchungstag diagnostiziert werden.

Sollte das Verfahren für Problemfälle in der Diagnostik dekompensierter autonomer Adenome vorgesehen sein, dann muß man einwenden, daß die Auswertung in Form des DQ eine zu hohe Grauzone aufweist. Die Werte des DQ, die keine eindeutige Zuordnung erlaubten, lagen zwischen einschließlich 1,23 und 1,73 ($\Delta 0,5$). Geht man von einer paranodulären Speicherung von 10% aus, die definitionsgemäß bei dekompensierten autonomen Adenomen vorliegt, dann ist die Zunahme auf 17,4% ($DQ = 1,74$) nach antithyreoidaler Behandlung beweisend für das Vorliegen eines autonomen Adenoms. Läßt sich dagegen nur eine Zunahme auf 12,2% ($DQ = 1,22$) messen, dann kann ein autonomes Adenom sicher ausgeschlossen werden. Die Diagnose wird im unteren Grenzbereich von der Änderung um 5,2 Prozentpunkte bestimmt. Bei höherer paranodulärer Speicherung umfaßt die zwischen den gesicherten Diagnosen liegende Grauzone, bei gleichen Werten für den DQ, eine Spanne von 25%. Die Zunahme von 57% auf 100% ($DQ = 1,74$) markiert den sicher pathologischen, die Zunahme von 82% auf 100% ($DQ = 1,22$) den normalen Bereich. Das bedeutet jedoch, daß eine Änderung der Impulsraten von 58% auf 100% ($DQ = 1,72$), eine Mehrspeicherung von 42% also, noch keinen sicher pathologischen Wert für den DQ ergibt. Wollte man hier die Grauzone verkleinern, dann hieße das, im unteren Grenzbereich durch eine Änderung von weniger als 5,2% autonomes von regelbarem Gewebe trennen zu wollen. Sowohl in dem für unifokale dekompensierte autonome Adenome wichtigen unteren Grenzbereich als auch dem für multifokale autonome Adenome (s.u.) wichtigen oberen Grenzbereich wird die diagnostische Aussage des endogenen Stimulationstest dadurch erheblich eingeschränkt. Bei 27% der von CALVI et al. untersuchten Patienten ließ der in Form des DQ ausgewertete endogene Stimulationstest keine eindeutige Zuordnung zu.

Die Diagnose konnte anschließend durch ergänzende Untersuchungen, in 66% unter Mitverwendung der Sonographie, gestellt werden.

6.3.2. Der endogene Stimulationstest als diagnostisches Verfahren.

Für die von uns untersuchten Patienten bestand eine enger gefaßte Indikationsstellung für den endogenen Stimulationstest. Unserer Meinung nach liegt sein besonderer diagnostischer Wert, auf den auch in neueren Publikationen von EMRICH (27), LEISNER (83), SCRIBA (127) und PICKARDT (105) hingewiesen wird, in der Erkennung dekompensierter autonomer Adenome, die sich dem Nachweis durch die etablierten Verfahren entziehen. Entsprechend gering ist die Zahl der untersuchten Patienten ($n=26$). Ihr Anteil an der Gesamtzahl diagnostizierter dekompensierter autonomer Adenome beträgt etwa 7%. Nach Angaben von RIBKA (116) und HEINZE (56) wurde in 5% eine Regulationsuntersuchung mit TSH erforderlich. Im Unterschied zu CALVI et al. (17) errechneten wir nicht den Quotienten sondern bildeten die Differenz der Verhältnisse von paranodulärem zu autonomem Gewebe vor und nach antithyreoidaler Behandlung. Als entscheidend für die szintigraphische Diagnose des dekompensierten autonomen Adenoms wurde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Regulationsuntersuchungen (57) die signifikante Mehrspeicherung ($p=0,01$) des paranodulären Gewebes angesehen. Nach durchschnittlich 5-wöchiger Therapie mit 20 - 30 mg MMI war das regelbare SD-Gewebe in allen Fällen zur signifikant erhöhten Nuklidaufnahme stimuliert. Eine Bestätigung der Diagnosen durch die etablierten diagnostischen Verfahren war nicht möglich, da, wie bereits erwähnt wurde, deren erfolgloser Einsatz die Indikation für den endogenen Stimulationstest darstellte. Den geringsten prozentualen Anstieg fanden wir bei einer

30-jährigen Patientin mit 3 ineinander übergehenden fokalen Mehrspeicherungen. Die Hormonwerte vor thyreostatischer Behandlung betrugen für T_4 : 11,8 µg/dl, für T_3 : 266 ng/dl, der TRH-Test war negativ. Die 3-wöchige Thyreostase mit 3 x 10 mg MMI führte zu einer Zunahme der extrafokalen Speicherung von 38% auf 50%. Die peripheren Hormonwerte lagen zum Zeitpunkt des Wiederholungsszintigramms deutlich im hypothyreoten Bereich, für das basale TSH wurden 8,6 µE/ml gemessen. Die noch junge Patientin wurde einer subtotalen Strumaresektion beidseits zugeführt. Die Histologie des Resektionspräparats ergab eine überwiegend mikrofollikuläre Struma adenomatosa mit Zeichen der gesteigerten inkretorischen Aktivität. Bei 23 der insgesamt 26 Patienten erfolgte nach dem positiven Ausfall des endogenen Stimulationstests eine definitive Therapie, durch welche die Diagnosen zweifelsfrei bestätigt wurden. Zwei Patienten blieben wegen ihres hohen Alters unter kontrollierter thyreostatischer Therapie, ein Patient steht zur Radiojodtherapie an.

Sowohl in dem oben beschriebenen als auch in weiteren 18 Fällen entsprach die Höhe der paranodulären Speicherung nicht den szintigraphischen Kriterien des dekompensierten autonomen Adenoms oder denen des Übergangstyps (52). Gemäß der szintigraphischen Klassifizierung lassen sich die untersuchten Patienten in 2 Gruppen einteilen. Bei Gruppe I (n=19) liegt die paranoduläre Speicherung mit durchschnittlich 48% oberhalb, bei Gruppe II (n=7) mit durchschnittlich 11% unterhalb der 20%-Grenze (52) des Impulsratenmaximums. Die hormonanalytischen Befunde aller Patienten standen jedoch in Übereinstimmung mit der von anderen Autoren gefundenen Hormonkonstellation für dekompensierte autonome Adenome (101,106,116): i.e. hyperthyreote periphere Hormonkonzentrationen und negativem TRH-Test. Nach Untersuchungen von RIBKA et al. (116) ist bei negativem TRH-Test und stärker gesteigertem Hormonmeta-

bolismus kein Suppressionseffekt auf das paranoduläre Gewebe durch exogene Hormongaben zu erwarten. Dagegen ließ sich die extranoduläre Speicherung bei nur mäßig erhöhten peripheren Hormonkonzentrationen trotz bereits nicht mehr nachweisbaren basalen TSHs noch weiter supprimieren. Das war bei 8 von 30 Patienten im Mittel von 35% auf 20% der Fall (116). Vergleicht man in unserer Untersuchung die Mediane der Hormonkonzentrationen beider Gruppen miteinander, so zeigt sich,

Tabelle VI

		T_4		T_3
Gruppe I	12,0	10,3	285	160
		19,4		352
Gruppe II	8,2	5,5	248	117
		11,2		389

daß Gruppe I sowohl die höheren T_4 - als auch T_3 -Werte aufweist. Die Supprimierbarkeit des paranodulären Gewebes wurde in unserer Studie nicht geprüft. Die zusätzliche exogene Hormongabe wäre auch bei den meisten unserer Patienten wegen des bereits ausgeprägten hyperthyreoten klinischen Bildes nicht zu vertreten gewesen. Durch den Vergleich der Hormonkonzentrationen kann jedoch, gestützt auf die Untersuchungsergebnisse von RIBKA et al., davon ausgegangen werden, daß die Funktion der regelbaren SD-Follikel auch der in Gruppe I zusammengefaßten Patienten bereits bis auf eine TSH-unabhängige Basalaktivität supprimiert war. Die Diskrepanz zur szintigraphischen Klassifizierung erklärt sich unserer Auffassung nach durch die multilokuläre Verteilung autonomer Follikel.

Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß sich bei allen Patienten der Gruppe I im Basisszintigramm mehr als ein Areal umschrieben vermehrter Nuklid auf-

nahme darstellte. In autoradiographischen und histologischen Untersuchungen konnte STUDER (133) zeigen, daß viele scheinbar scharf abgegrenzte Knoten in ausgedehnten Bereichen ohne erkennbare Grenzen ins normale SD-Gewebe übergehen. Der Knoten oder das Adenom wird aus dieser Sicht zum Pseudoknoten oder zum Pseudoadenom. Für den Verfasser besteht zudem kein qualitativer sondern nur mehr ein "geographischer" Unterschied zwischen einem heißen Knoten und der fokalen oder disseminierten Lokalisation heißer Follikel. Wir sehen darin eine weitgehende Übereinstimmung mit unseren Befunden. An der primär szintigraphischen Klassifizierung sollte dennoch festgehalten werden (83,116). Es erscheint uns jedoch erforderlich, zwischen unifokalen und multifokalen autonomen Adenomen zu differenzieren, da sich erst aus dieser Unterteilung eine Aussage über das sogenannte, "paranoduläre" Gewebe ergibt. Bei unifokalen autonomen Adenomen ist die paranoduläre Nuklidaufnahme bedingt durch die über der Basalaktivität liegende Trappingfunktion regelbarer Follikel, bei multifokalen dekompenzierten autonomen Adenomen dagegen durch die polytope Verteilung autonomer Follikel. Von praktischer Bedeutung ist diese Unterteilung in Hinblick auf eine definitive Therapie.

Bei zahlenmäßiger Betrachtung der beiden Gruppen zeigt sich ein deutliches Übergewicht der Gruppe I mit etwa dreiviertel der Patienten. Unserer Erfahrung nach sowie nach Beobachtungen anderer Untersucher (73) treten unifokale autonome Adenome sehr viel häufiger auf, so daß im endogenen Stimulationstest die multifokale Verteilung autonomer Adenome überrepräsentiert ist. Das heißt, daß mit den gebräuchlichen diagnostischen Verfahren der Nachweis unifokaler autonomer Adenome leichter gelingt als die Erkennung multifokaler autonomer Adenome. Gleichzeitig weist die disproportionierte Verteilung auf den besonderen diagnostischen Wert des endogenen Stimulationstests zur Sicherung multifokaler Autonomen hin.

6.3.3. Änderung der Hormonkonzentration (T_3 , T_4) und Ausfall des TRH-Tests unter thyreostatischer Behandlung.

Bei 50% der untersuchten Patienten mit dekompenziertem autonomem Adenom bestand vor der Behandlung eine reine T_3 -Hyperthyreose. Der Wert stimmt mit der von WENZEL et al. (149) angegebenen Häufigkeit von 48% gut überein. Im Gegensatz dazu stehen Angaben von REINWEIN et al. (114) mit 30%. Erhöhte T_3 - und T_4 -Serumkonzentrationen fanden wir bei 40%, eine ausschließliche Erhöhung der T_4 -Werte bei 10% der Patienten. Nach durchschnittlich 5-wöchiger thyreostatischer Behandlung, wobei die Zeitspanne zwischen minimal 2 Wochen und maximal 9 Wochen variierte, lagen die T_3 - und T_4 -Konzentrationen aller Patienten im Normbereich oder darunter. Unsere Ergebnisse stehen damit in weitgehender Übereinstimmung mit den Resultaten von HARTMANN et al. (48) und von zur MÜHLEN et al. (98). Parallel dazu besserte sich das klinische Bild. Die Mittelwerte der T_3 - und T_4 -Konzentrationen fielen auf 41% bzw. 36% der Ausgangswerte ab. Die Mittelwertberechnung gibt die Verhältnisse wegen des hohen Anteils der T_3 -Hyperthyreosen jedoch nur unvollständig wieder. Wie auch bei anderen Untersuchern (98) lagen zum Zeitpunkt des Wiederholungszintigramms die peripheren Serumwerte für T_3 bei der Mehrzahl der Patienten im oberen Normbereich während die T_4 -Serumwerte überwiegend im unteren Normbereich zu finden waren. Das verminderte Ansprechen der T_3 -Synthese auf die thyreostatische Blockade kommt deutlicher zum Ausdruck, wenn man den Median bestimmt: Während sich der Median der T_4 -Konzentration auf 29% der Ausgangswerte verringerte, betrug er für die T_3 -Konzentrationen noch 51% der Werte vor antithyreoidaler Behandlung. Eine normale Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion im TRH-Test beobachteten wir im Mittel 5 Wochen nach Therapiebeginn. Für diesen Zeitraum findet man in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben, die dafür sprechen, daß

er großen individuellen Schwankungen unterliegt: 2 Wochen, SHENKMAN et al. (128); 8 Wochen, HARTMANN et al. (48); 2-16 Wochen von zur MÜHLEN (98). Bei 2 der insgesamt 26 Patienten unserer Untersuchung lag das basale TSH nach 4- bzw. 6-wöchiger Behandlung mit 3 x 10 mg Carbimazol unterhalb der Nachweisgrenze und konnte auch im TRH-Test nicht meßbar stimuliert werden. Da die peripheren Hormonkonzentrationen dieser Patienten, abgesehen von einem T_3 -Wert von 102 ng/dl deutlich im hypothyreoten Bereich lagen, wurde der TSH-Nachweis nicht abgewartet. Nach allgemeiner Auffassung unterliegt die hypophysäre TSH-Sekretion der Kontrolle durch die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel mittels eines negativen Rückkopplungsmechanismus. Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen von ADLSKOFER (1), HARADA (47) und von zur MÜHLEN (98) wonach die TSH-Antwort thyreostatisch behandelter Hyperthyreosen nach Eintritt einer eu- oder sogar hypothyreoten Funktionslage bis zu 6 Monate lang ausbleiben kann. Ähnliche Beobachtungen wurden nach operativer Therapie (53,121) sowie nach Radiojodtherapie (142,143) von autonomen Adenomen mitgeteilt. Bei Patienten die wegen eines Schilddrüsenkarzinoms thyreoidektomiert worden waren, fiel nach Absetzen einer Substitutions- und Suppressiotherapie ebenfalls eine anhaltende Suppression der TSH-Sekretion auf (66). In Übereinstimmung dazu stehen auch Untersuchungsergebnisse von VAGENAKIS et al. (146) die eine fehlende oder subnormale Stimulierbarkeit des TSH nach Absetzen einer prolongierten antistrukturigen Therapie fanden. Im Tierexperiment versuchten HARADA und Mitarb. (47) eine Erklärung für den retardierten TSH-Anstieg zu finden. 4 Tage nach Absetzen einer 14-tägigen hochdosierten Schilddrüsenhormonzufuhr waren im HVL der Versuchstiere nur geringe Mengen TSH nachweisbar. Im weiteren Verlauf erfolgte ein allmählicher Anstieg des TSH-Gehalts, der nach

10 Tagen noch immer nicht die Ausgangswerte erreichte. Sowohl dieser Versuch als auch die beschriebenen Untersuchungen machen die Annahme, daß für die Latenz zwischen Renormalisierung der Schilddrüsenhormonwerte nach TSH-Wiederanstieg eine Langzeitsuppression des Hypophysenvorderlappens verantwortlich ist, sehr wahrscheinlich. Auffallend war, daß sich bei den beiden Patienten unserer Untersuchung trotz TRH-refraktärer Suppression des TSH im Wiederholungsszintigramm eine Zunahme der paranodulären Speicherung von 45% bzw. 55% des Impulsratenmaximums ergab. CALVI und Mitarb. (17) fanden bei 6 von 22 Patienten mit thyreostatisch behandelten autonomen Adenomen eine kontinuierlich ansteigende Nuklidaufnahme des paranodulären Gewebes bevor TSH im Serum nachweisbar wurde oder ein positiver TRH-Test vorgelegen hätte. Für den endogenen Stimulationstest bedeutet die unter Umständen persistierende Suppression der TSH-Sekretion, daß es mit Hilfe des TRH-Tests nicht immer möglich ist, den frühesten Zeitpunkt für das Wiederholungsszintigramm zu erfassen. Es empfiehlt sich dennoch, den positiven Ausfall des TRH-Tests abzuwarten, da sich bei negativem TRH-Test und unveränderter glandulärer Radionuklidverteilung das Vorliegen von regelbarem Schilddrüsengewebe nicht ausschließen läßt und eine Wiederholungsuntersuchung erforderlich macht. In einigen Fällen wird man deshalb eine längere Testdauer in Kauf nehmen müssen.

Der an sich erstaunliche Befund einer Radionuklidaufnahme durch extranoduläres Parenchym bei supprimierten Regulationsverhältnissen ist ein seit langem bekanntes Phänomen, für das es bis heute nur spekulative Erklärungsversuche gibt. In der bereits beschriebenen Untersuchung zum Verhalten autonomen und regelbaren Gewebes auf Jodisationshemmer (17) wird das Spektrum der Möglichkeiten durch die Postulierung eines sogenannten "primären Carbimazoleffekts" erweitert.

Ähnlich wie bereits TADZER et al. (137) erklären die Verfasser den primären Carbimazoleffekt mit einer durch das Thyreostatikum bewirkten "intra- und extra-thyreoidalen Jodverarmung der Schilddrüse, die zur Folge hat, daß die Jodidclearance autoregulatorisch ansteigt". Da diese Annahme bisher ungeprüft blieb, wird im folgenden auf die bekannten und untersuchten Autoregulationsmechanismen der Schilddrüse bei Jodmangel unter besonderer Berücksichtigung des thyreostatischen Effekts eingegangen.

6.3.4. Der thyreostatische Effekt und sein Einfluß auf die Regulation der Schilddrüse.

Thyreostatika aus der Gruppe der Thioharnstoffderivate (MMI, PTU, CMI) haben im Gegensatz zu Perchlorat keinen Einfluß auf den Jodidtransport. Sie werden erst nach dem aktiven Transport des Jodids in die Follikelzelle wirksam. Aus diesem Grund ist es möglich, unter Thionamid-Behandlung bildgebende Szintigramme der Schilddrüse zu erhalten. In der Follikelzelle blockieren die Thionamide die TPO-katalysierte organische Bindung des Jods und die Kopplungsreaktion von Jodtyrosinen (MIT, DIT) zu Jodthyroxinen (T_3 , T_4). Kann das transportierte Jodid aufgrund thyreostatischer Blockade nicht organifiziert werden, so akkumuliert es in der Zelle (49,78) und diffundiert dann in die extrazelluläre Flüssigkeit (71). Die inhibitorische Wirkung von MMI ist etwa um den Faktor 10 größer als die von PTU (139). Der Unterschied scheint darin begründet zu sein, daß MMI die TPO-Aktivität irreversibel (99) oder wenigstens unter besonderen Umständen irreversibel (139) inhibiert, während die durch PTU vermittelte TPO-Inhibition reversibel ist. Die irreversible Blockade durch MMI vollzieht sich nach DAVIDSON (21) nur in Gegenwart von H_2O_2 und niedrigen Konzentrationen von Jodid.

A. Intrathyreoidale Jodverarmung

Die thyreostatische Blockade der TPO-katalysierten Reaktionen führt bei erhaltener Hormonsekretion über einen längeren Zeitraum zu einer Verminderung des intrathyreoidalen Vorrats an organischem Jod. Die Schilddrüse selber verfügt nach Untersuchungen von STUDER und GREER (134) über einen Autoregulationsmechanismus, der es ihr erlaubt, auf die thyreostatisch bedingte Verminderung der Hormonsynthese mit einer Drosselung der Hormonsekretion zu reagieren und zwar lange bevor die glandulären Jodvorräte erschöpft sind. Sie konnten nachweisen, daß zwischen der Menge des organisch gebundenen, intrathyreoidalen Jods und der Hormonsekretion ein gesetzmäßiger, direkter und TSH-unabhängiger Zusammenhang besteht. Bestätigt wurden damit frühere Ergebnisse von ASTWOOD (4) wonach die Abnahme des Jodgehalts von Thiouracil - blockierten Rattenschilddrüsen nach einer einfachen Exponentialfunktion erfolgt. Das heißt, daß die täglich aus der Schilddrüse sezernierte Menge Jod (zum größten Teil Hormonjod) eine konstante Fraktion des verbleibenden Restbestandes ist. Die Befunde wurden später von SOLOMON (131) am Menschen bestätigt. Die autonome Eigenschaft der Schilddrüse, die Hormonsekretion den sich verringernden Vorräten an organischem Jod anzupassen, würde jedoch ohne adäquate Gegenregulation innerhalb kurzer Zeit zu einem erheblichen Hormondefizit in der Peripherie führen. In der sofort einsetzenden und linear ansteigenden TSH-Sekretion ist die antagonistische Antwort der Hypophyse auf die initiale Autoregulation der Schilddrüse zu sehen. Nach ESCOBAR DEL REY et al. (29) und STUDER (134) reagiert die Hypophyse der Ratte auf ein Absinken der Hormonsynthese in der Schilddrüse unter PTU so empfindlich, daß sie schon am ersten Tag einer thyreostatischen Behandlung, also lange bevor

das PBI im Blut meßbar absinkt, vermehrt TSH ausgeschüttet. BERTHIER et al. (9) haben ebenfalls am ersten Tag nach thyreostatischer Blockade mit PTU einen deutlichen Anstieg des Plasma-TSH gefunden, das nach 2 Tagen das 3-fache des Ausgangswertes erreichte. Parallel dazu konnten sie, wie auch ESCOBAR DEL REY et al. (29) einen entsprechend schnellen Abfall des hypophysären TSH-Gehalts nachweisen. Auch beim Menschen wird die Hormonreserve in der thyreostatisch blockierten Schilddrüse durch Vermehrung des TSH mobilisiert bevor eine Verminderung des PBI im Blut meßbar ist (136). REINWEIN und Mitarb. (115) fanden bei Patienten mit hohem intrathyreoidalem T_4 -Gehalt im Gegensatz zu einer Vergleichsgruppe, die eine geringere Menge an glandulärem Thyroxin aufwies, einen deutlich verminderten Anstieg des TSH nach TRH, obwohl kein Unterschied in den Serumkonzentrationen (RIA) zwischen beiden Gruppen bestand. Diese und weitere Untersuchungen (10,80,114) machen deutlich, daß der hypophysäre Feed-back-Mechanismus nicht nur von der für ihn "klassischen" Verminderung der Hormonsekretion ausgelöst wird, sondern auch komplizierteren Gesetzen unterliegen kann. Aufgrund neuerer Untersuchungen die über radioimmunologische Nachweismethoden verfügen, ist anzunehmen, daß die periphere T_4 -Konversion (59,115) möglicherweise auch die intrathyreoidale T_4 -Konversion (40,86,115) und ein gesteigerter peripherer T_3 -Metabolismus (10,34) für die thyreotrope Regulation von Bedeutung sind. Entscheidend ist, daß bei intrathyroidalem Mangel an organischem Jod die sofort ansteigende TSH-Sekretion zu einer Steigerung der Jodidclearance führt, durch welche der totale Jodvorrat der Schilddrüse erhalten werden kann. Nach STUDER (134) liegt in der Schilddrüse selber das "primum movens" einer Kette von Vorgängen, die über den Feed-back-Mechanismus die TSH-Sekretion so steuert, daß eine relative Konstanz der

peripheren Hormonkonzentrationen gewährleistet wird.

B. Extrathyreoidale Jodverarmung.

Bei c h r o n i s c h e m exogenem Jodmangel kommt es zu einem Anstieg der TSH-Sekretion und der TSH-Konzentration im Plasma (61). Erste Hinweise auf eine gewisse autonome Selbststeuerung der Schilddrüse unter den Bedingungen des a k u t e n extrazellulären Jodmangels ergaben sich aus tierexperimentellen Untersuchungen von RANDALL und ALBERT (111). An hypophysectomierten Ratten konnten sie zeigen, daß die mit einer Jodmangel-Diät ernährten Tiere eine höhere ¹³¹-Jodaufnahme der Schilddrüse aufwiesen als die jodreich gefütterte Vergleichsgruppe. Durch Untersuchungen von HALMI (44) und VANDERLAN und CAPLAN (147) konnte diese Beobachtung bestätigt und erweitert werden: Auf eine standardisierte Dosis von exogenem TSH reagierten zuvor hypophysectomierte und LID gefütterte Ratten mit einem signifikant höheren T/S-Quotienten als jodreich ernährte Tiere. Bei nicht hypophysectomierten Ratten führt auch der akute extrazelluläre Jodmangel zu einem schnellen Anstieg der TSH-Sekretion wie neuere radioimmunologische Untersuchungen zeigen (32,33,118). 1964 gelang es BARAKAT und INGBAR (5) in einem aufwendigen Versuch beim Menschen die Bedingungen zu schaffen, unter denen der beschriebene autoregulatorische Effekt auf den Jodidtransport erwartet werden konnte. Acht Probanden, darunter zwei mit toxischen Strumen, erhielten Milch, die mehrmals einen Anionen-Austauscher durchlaufen hatten und danach fast frei von Jodid war. Zusätzlich mußten sie sich einer osmotischen Diurese unterziehen, um die renale Clearance von Jodid zu steigern. TSH wurde nicht gemessen, sondern später durch das Fehlen TSH-spezifischer Veränderungen - angenommen die gesteigerte Jodidclearance - ausgeschlossen. Bei der Zugabe von nur 800 µg Natriumjodid zur

Manitolinfusion ließ sich weder eine gesteigerte 131 -Jodclearance noch -aufnahme feststellen. Der beschriebene Versuch läßt den Schluß zu, daß die akute Reduzierung der Plasmajodidkonzentration beim Menschen zu einer TSH-unabhängigen Steigerung des Jodidtransports führen kann. Der Effekt der Autoregulation auf den Jodidtransport ist bei fehlendem TSH jedoch relativ klein (134). Nach BARAKAT und INGBAR (5) sowie anderen Untersuchern (45,140,134) scheint die Bedeutung der Autoregulation in ihrer Fähigkeit zu liegen, die glanduläre Antwort auf die thyreotrope Regulation zu modifizieren.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die durch thyreostatische Behandlung bedingte Verminderung des intrathyreoidalen Jodpools zu einem Autoregulationsmechanismus der Schilddrüse führt, der jedoch nicht die Steigerung des Jodidtransports, sondern die Verminderung der Hormonsekretion bewirkt. Parallel zu diesen Vorgängen führt die sofort ansteigende TSH-Sekretion zu einer raschen Steigerung der Jodidclearance. Bei extremer und akuter Reduzierung der Plasmajodidkonzentration (PII) scheint es einen weiteren Autoregulationsmechanismus zu geben, der eine Steigerung des Jodidtransportvermögens bewirkt. Die intrathyreoidale Autoregulation liefert jedoch auch hier nur den primären Steuerimpuls für die sofort einsetzende hypophysäre Regulation via TSH. BERTHEZENE et al. (8) konnten nach thyreostatischer Behandlung mit MMI und auch Perchlorat nicht etwa eine Verminderung des anorganischen Plasmajodids feststellen, sondern einen prompten Anstieg des PII der vermutlich aus der blockierten Aufnahme des Reutilisationsjods resultiert. Einschränkend muß gesagt werden, daß sich ihre Messungen nur über 24 Stunden erstreckten, ein Absinken des Plasmajodids sich über einen längeren Zeitraum somit nicht ausschließen läßt. Es ist je-

doch mit einiger Sicherheit anzunehmen, daß die thyreostatische Therapie bei unveränderter alimentärer Jodidaufnahme nicht zu den Bedingungen führt, unter denen eine autoregulatorische Steigerung der Jodidclearance zu erwarten wäre. Gestützt wird diese Annahme durch Untersuchungen von STUDER (136), der bei hypophysektomierten oder hypophyseninsuffizienten Patienten nach 7-tägiger Carbimazolbehandlung keine meßbare Zunahme der ¹³¹-Jodaufnahme fand. Ferner spricht die Tatsache, daß sich auch bei radiojodbehandelten autonomen Adenomen das rekompensierte regelbare Schilddrüsengewebe trotz persistierender TSH-Suppression darstellen läßt (143) gegen die Postulierung eines thyreostatisch bedingten Autoregulationsmechanismus aufgrund intra- und extrathyreoidaler Jodverarmung. Weiterhin unbeantwortet bleibt damit die Frage, wie es zur paranodulären Nuklidaufnahme bei supprimierten Regulationsverhältnissen kommen kann. Nach ADLKOFFER et al. (1) ist nicht auszuschließen, daß sehr geringe Mengen von TSH nach TRH-Stimulation der limitierten Sensitivität der Radioimmunassays entgehen. Die Langzeitsuppression des Hypophysenvorderlappens unbehandelter Hyperthyreosen könnte unserer Meinung nach dazu führen, daß nach Eintritt einer eu- oder sogar hypothyreoten Funktionslage auch nach TRH-Stimulation nur minimale Mengen von TSH sezerniert werden. Sie müßten jedoch ausreichen, die Follikel des regelbaren Schilddrüsengewebes über die Basalaktivität hinaus so weit zu stimulieren, daß sie szintigraphisch erfaßbar werden, zumal sie bei Jodverarmung vermehrt TSH-empfindlich sein sollen (14). Die Beobachtung, die man mit dem "primären Carbimazoleffekt" zu erklären versucht, wird aus dieser Sicht zu dem Zeitraum in dem das sezernierte TSH aus dem nicht nachweisbaren in den meßbaren Bereich ansteigt. Mit dieser Annahme ließe sich ebenfalls die von RIBKA et al.

(116) beobachtete Umkehrung des Phänomens erklären, wonach sich das paranoduläre Gewebe trotz TRH-refraktärer Suppression des TSH durch exogene Hormonzufuhr weiter supprimieren läßt. Möglicherweise gelingt es, mit noch sensitiveren Nachweismethoden für TSH eine belegbare Antwort auf die eingangs gestellte Frage zu finden.

6.4. Der modifizierte TSH-Test im Vergleich mit dem endogenen Stimulationstest.

Für beide Verfahren bestand die gleiche Indikationsstellung. Aus der verhältnismäßig geringen Anzahl der untersuchten Patienten (n=37) geht hervor, daß der modifizierte TSH-Test und der endogene Stimulationstest nicht in der Routinediagnostik eingesetzt wurden, sondern Problemfällen in der Diagnostik autonomer Adenome vorbehalten blieben. Wie die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, sind die o.g. Verfahren mit einer signifikanten Zunahme der paranodulären Speicherung von durchschnittlich 40% in ihrer diagnostischen Aussage eindeutig und als gleichwertig anzusehen. Der hohe Anteil an Patienten mit multifokalen autonomen Adenomen von 64% bzw. 73% macht deutlich, daß der besondere diagnostische Wert beider Verfahren im Nachweis multifokal verteilten autonomen Gewebes liegt. Bei 34 von insgesamt 37 Patienten konnte die Diagnose durch eine definitive Therapie bestätigt werden, bei den verbleibenden 3 Patienten erfolgte aus bereits genannten Gründen bisher keine Ausschaltung der autonomen Adenome. Bei gleicher Indikation führen die o.g. Regulationsuntersuchung zur gleichen Treffsicherheit. Unterschiedlich zu bewerten sind sie im Hinblick auf:

- a) Den Zeitraum zwischen Basisszintigramm (Erstuntersuchung) und Diagnosesicherung.
- b) Den Zeitraum zwischen Diagnosesicherung und Therapie.
- c) Den Hormonmetabolismus und die Nebenwirkungen.

- Zu a) Nach Erstellung des Basisszintigramms kann der modifizierte TSH-Test aufgrund exogener TSH-Stimulation nach einem genau festgelegten Zeitplan durchgeführt werden, der nach dem von uns angegebenen Schema (Kap.6.2.4.) auf 14 Tage limitiert ist. Demgegenüber ist der endogene Stimulationstest mit dem Nachteil behaftet, daß sich der Zeitpunkt für das Wiederholungsszintigramm und somit die Testdauer nicht genau festlegen lassen. Bei 2 Patienten war das regelbare Schilddrüsengewebe trotz persistierender Suppression des TSH bereits zu verstärkter Funktion stimuliert. Das heißt, daß es der TRH-Test nicht erlaubt, den frühesten Zeitpunkt für das Wiederholungsszintigramm zu erfassen. Aus zwei Gründen sollte die Wiederholungsuntersuchung jedoch erst nach positivem Ausfall des TRH-Tests erfolgen: Zum einen kann man bei negativem TRH-Test und unveränderter Radionuklidverteilung regelbares Schilddrüsengewebe nicht ausschließen, zum anderen läßt sich dessen Menge und Lokalisation erst nach thyreotroper Stimulation abschätzen. Unseren Ergebnissen nach führt die thyreostatische Therapie bei den meisten Patienten nach durchschnittlich 5 Wochen zum nachweisbaren Anstieg von TSH. Wie aus anderen Untersuchungen bekannt ist (1,47,98), kann die TSH-Antwort thyreostatisch behandelter Hyperthyreosen jedoch auch bis zu 6 Monate lang ausbleiben. Das heißt, daß sich in einigen Fällen die Untersuchungsdauer erheblich verlängern kann.
- Zu b) Da im modifizierten TSH-Test die Stimulation des regelbaren Gewebes durch die Verabreichung von exogenem TSH bewirkt wird, ist der Stimulations-

effekt entsprechend der biologischen Halbwertszeit von TSH nur von kurzer Dauer (55). Im Gegensatz dazu führt die durch längerfristige thyreostatische Therapie bedingte endogene Stimulation zu einer persistierenden Rekompensation des paranodulären Gewebes. Von Bedeutung ist dieser Unterschied, wenn eine definitive Therapie mit Radiojod vorgesehen ist. Voraussetzung für die selektive Ausschaltung des autonomen Gewebes ist der erneute Zustand der Dekompensation. Im Zustand der Kompensation schädigt man mit therapeutischen ¹³¹-Jod-Dosen vor allem das gesunde Schilddrüsengewebe, da es aufgrund seines niedrigeren Jodumsatzes länger der destruierenden Wirkung des Radiojods ausgesetzt bleibt. Zur Operationsvorbereitung der Schilddrüsen-Resektion sollte die thyreostatische Behandlung bei beiden Verfahren bis zum Eintritt der Euthyreose fortgeführt werden (51,117).

Zu c) Seit den Untersuchungen von WILLIAMS et al. (151) weiß man, daß die Verabreichung von unphysiologisch hohen TSH-Mengen zu einem Anstieg der Schilddrüsenhormonspiegel führt. Nach PURVES (110) und HEINZE (55) ist das Ausmaß der Hormonsekretion dosisabhängig. Im modifizierten TSH-Test konnte gezeigt werden, daß die TSH-Stimulation der thyreostatisch vorbehandelten Schilddrüse im Gegensatz zu früheren Regulationsuntersuchungen (55) nicht zur hormonellen Exazerbation führt und deshalb als risikolos bezeichnet werden kann. Bei der Verwendung sehr hoher TSH-Dosen (3×10 IE) betrugen die maximalen Plasmakonzentration für T_3 und T_4 nur 71% bzw. 64% der Werte vor thyreostatischer Therapie. Da der Stimulationseffekt auf die Hormonsekretion dosisabhängig ist, lassen sich bei der Verwendung von

2 x 5 IE TSH nach Untersuchungen von HEINZE et al. (57) noch geringere Hormonkonzentrationen erwarten. Die Entwicklung einer für den Patienten bedrohlichen hyperthyreoten Funktionslage ist aus den genannten Gründen auszuschließen. Die Mittelwerte der T_3 - und T_4 -Konzentrationen lagen im endogenen Stimulationstest erwartungsgemäß niedriger. Sie betrugen nach durchschnittlich 5-wöchiger Behandlung mit 20 - 40 Carbimazol nur noch 41% bzw. 36% der Ausgangswerte.

Eine Dosisabhängigkeit besteht ebenfalls zwischen der Menge des Fremdeiweiß enthaltenden bovinen TSH und dem Auftreten allergischer Reaktionen (79,138). Durch Untersuchungen an thyreoidektomierten Patienten war es möglich, wirklich allergische Reaktionen (i.e. Urtikaria und Induration der Injektionsstelle) von den Nebenwirkungen der TSH-bedingten Hormonfreisetzung zu trennen. Nach kumulativen TSH-Dosen bis zu 30 IE reagierte keiner der 42 Patienten in diesem Sinne allergisch (79). Auch bei den von uns untersuchten Patienten ließen sich nach 30 IE TSH anamnestisch und klinisch keine allergischen Reaktionen feststellen. Da das Risiko allergischer Nebenwirkungen durch geringere TSH-Mengen noch weiter reduziert werden kann, sollte man auch aus diesem Grund im modifizierten TSH-Test höchstens 2 x 5 IE TSH verwenden. In einer klinischen Studie von 1046 Patienten traten innerhalb einer 2-monatigen Behandlung mit Carbimazol bei 0,5% der Patienten schwere und bei 1,5% leichtere toxische Erscheinungen auf (16). Die von uns untersuchten Patienten wiesen keine der beschriebenen toxischen Reaktionen wie Exanthem, Fieber Purpura oder Agranulocytose auf.

Auch wenn die Hormonkonzentrationen für T_3 und T_4 im modifizierten TSH-Test höher sind als die des endogenen Stimulationstests, so ist doch von entscheidender Bedeutung, daß sie deutlich unter den Werten vor thyreostatischer Therapie lagen. Allergische und/oder toxische Nebenwirkungen konnten wir bei unseren Patienten nicht feststellen. Da sie jedoch von anderen Untersuchern in beiden Verfahren beobachtet wurden (16,152) sollte durch engmaschige Kontrollen gewährleistet sein, ihr Auftreten frühzeitig zu erkennen. Der endogene Stimulationstest ist gegenüber dem modifizierten TSH-Test mit dem Nachteil einer längeren Testdauer und einer längeren Re-kompensationsphase des regelbaren Gewebes behaftet. Unter dem Aspekt des Zeitaufwandes kann der modifizierte TSH-Test unserer Meinung nach auch als Modifizierung des endogenen Stimulationstests angesehen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Schwierigkeiten in der Diagnostik des dekompensierten autonomen Adenoms ergeben sich dann, wenn weder durch das übersteuerte Szintigramm (26) noch durch die Sonographie (83) und gegebenenfalls die Fluoreszenzszintigraphie (85) paranoduläres Gewebe nachzuweisen ist. Bei 7% der an unserer Klinik untersuchten Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen war eine Sicherung der Verdachtsdiagnose mit dem oben genannten Verfahren nicht möglich. Die Differentialdiagnostische Abgrenzung, insbesondere multifokal verteilter autonomer Adenome gegenüber der Hyperthyreose vom Typ Basedow in vorbestehenden knotigen Strumen (68), Restschilddrüsen nach Resektion (26) und unter Umständen der Thyreoiditis de Quervain (22) ist Voraussetzung für eine adäquate Therapie. In Problemfällen der Diagnostik sind Regulationsverfahren einzusetzen, die das unterschiedliche metabolische Verhalten von autonomem und regelbarem Gewebe erfassen (17,27,76). Der herkömmliche Stimulationstest mit Thyreotropin (TSH-Test) der bis vor wenigen Jahren als Routinemethode zur Diagnostik des dekompensierten autonomen Adenoms galt (55), wurde in letzter Zeit wegen der Gefahr der hormonellen Exazerbation nur noch selten angewandt. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei risikolose Verfahren zum Nachweis regelbaren Schilddrüsengewebes vorgestellt, die in ihrer diagnostischen Treffsicherheit (Aussage) mit der des herkömmlichen TSH-Tests übereinstimmen. Wie unsere Ergebnisse zeigen, führen sowohl der modifizierte TSH-Test ($n=11$) als auch der endogene Stimulationstest ($n=26$) zu einer signifikanten ($p<0,001$) Zunahme der paranodulären Speicherung, die im Mittel bei 40% lag. Im Vergleich zu dem herkömmlichen TSH-Test bei dem selbst geringe

TSH-Dosen ($2 \times 2,5$ IE) noch zu einem unkalkulierbarem Anstieg der Hormonkonzentration führen können (153), erreichten die maximalen Hormonspiegel für T_3 und T_4 im modifizierten TSH-Test nach hohen TSH-Dosen (3×10 IE) nur 71% bzw. 64% der Werte v o r thyreostatischen Behandlung. Das heißt, daß die Entwicklung einer für den Patienten bedrohlichen hyperthyreoten Funktionslage auch bei der Verwendung hoher TSH-Dosen nicht mehr gegeben ist. Die Mittelwerte der T_3 - und T_4 -Konzentrationen lagen im endogenen Stimulationstest noch niedriger. Sie betrugen nach durchschnittlich 5-wöchiger Behandlung mit 20 - 40 mg Carbimazol nur noch 41% bzw. 36% der Ausgangswerte. Allergische Reaktionen nach exogenem TSH (Urtikaria und Induration der Injektionsstelle) bzw. toxische Nebenwirkungen nach längerfristiger Behandlung mit Carbimazol (Exanthem, Fieber, Agranulocytose) konnten wir klinisch und anamnestisch bei den von uns untersuchten Patienten nicht feststellen. Während sich im modifizierten TSH-Test durch die Verwendung von exogenem TSH der Zeitpunkt für die Wiederholungsuntersuchung und damit die Testdauer genau festlegen lassen, unterliegt der durch Thyreostase bedingte Wiederanstieg von endogenem TSH großen individuellen Schwankungen. Nach durchschnittlich 5-wöchiger thyreostatischer Behandlung ist mit dem nachweisbaren Anstieg von TSH zu rechnen. Wie aus anderen Untersuchungen bekannt ist (1,47,98) kann die TSH-Antwort behandelter Hyperthyreosen nach Erreichen einer sekundär euthyreoten Funktionslage jedoch auch bis zu 6 Monate lang ausbleiben. Auch wenn das regelbare Schilddrüsengewebe trotz persistierender Suppression des TSH bereits zu verstärkter Funktion stimuliert sein kann, eine Beobachtung die wir bei 2 Patienten machten, so sollte doch der positive Ausfall des TRH-Tests abgewartet werden. Das bedeutet eine

unter Umständen erhebliche Verlängerung der Testdauer im endogenen Stimulationstest. Im Hinblick auf eine definitive Therapie mit Radiojod ist zu berücksichtigen, daß die hypophysäre Stimulation zu einer länger anhaltenden Rekompensation des gesunden Schilddrüsengewebes führt.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adlkofer F, Schleusener H, von zur Mühlen A.
TSH activity in extracts from hyperthyroid plasma
before and after administration of thyrotropin-
releasing Factor (TRH).
Acta Endocrin Suppl 159 (1972) 5
2. Adlkofer F, Paatsch K, Meinhold H, Wenzel KW,
Schleusener H.
Thyrotropin releasing hormone test, TT4, FT4-Index
and T₃ in serum during early stage of antithyroid
treatment.
European thyroid Association 5th Annual Meeting
Jerusalem (1973) 19 (Abstract).
3. Andros G, Wollmann SH.
Autoradiographic localization of radioiodine in
the thyroid gland of the mouse.
Am J Physiol 213 (1967) 198-208
4. Astwood EB, Bissel A.
Effect of thiouracil on the iodide content of
the thyroid gland.
Endocrinology 34, (1944) 282-292
5. Barakat RM, Ingbar SH.
The effect of acute iodide depletion on
thyroid function in man.
Journal of Clin Investigation Vol 44 No 7
(1965) 1117-1124
6. Benker G, Hackenberg K, Reinwein D.
Autonome Schilddrüsenadenome: Diagnose und
Differentialdiagnose.
Int Welt 1 (1979) 26-30
7. Benker G, Hackenberg K, Reinwein D.
Differentialtherapie autonomer Schilddrüsen-
adenome
Int Welt 6 (1979) 205-207

8. Berthezene F, Chavrier B, Mornex R.
Increase in the amount of iodide released
from the thyroid after perchlorate or
carbimazole administration.
Horm Met Res 6 (1974) 306-308
9. Berthier C, Lemarchand-Béraud T.
Importance of thyroid iodine and cyclic amp
and TSH concentrations on goitre formation
in rats.
Acta Endocrin 89 (1978) 567-579
10. Bianchi R, Zucchelli GC, Giannessi D, Pilo A,
Cazzuola F, del Corso L, Molea N, Carpi A,
Toni MG, Mariani G.
Triiodothyronine turnover studies in euthyroid
patients with autonomous thyroid nodules.
Metabolism 28 (1979) 163-168
11. Börner W, Moll E, Rau E, Pohner A, Grehn S,
Ruppert G.
Diagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse
Dtsch med Wschr 44 (1971) 1707-1711
12. Börner W, Becker W.
Erkennung und Vermeidung von Fehlern bei der
Szintigraphie der Schilddrüse
Akt Endokr Stoffw 4 (1983) 72-79
13. Bravermann LE, Ingbar SH, Sterling K.
Conversion of thyroxine (T_4) to triiodo
thyronine (T_3) in athyreotic human subjects.
J Clin Inv 49 (1970) 855-864
14. Bray GA.
Increased sensitivity of the thyroid in
iodine-depleted rats to the goitrogenic effects
of thyrotropin.
Journal of Clin Inv Vol 47 (1968) 1640-1647

15. Breithaupt H, Laube H.
Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen.
Med Welt 5,6,10 (1980) Schattauer Verlag
Stuttg-New York.
16. Burrell CD, Fraser R, Doniach D.
Carbimazol - Ein Medikament mit niedriger
Toxizität.
British Med Journal Vo 1 (1956) 1453-1464
17. Calvi J, Petersen F.
Untersuchungen zum Verhalten von autonomem
und regelbarem Schilddrüsengewebe auf Jodisa-
tionshemmer.
Nucl Med Bd XXI/5 (1982) 209-219
18. Cantor RE, Charkes ND.
The effect of TSH on the solitary hyperfunctioning
thyroid nodule.
J Nucl Med 8 (1967) 758-768
19. Cope O, Rawson RW, McArthur JW.
The hyperfunctioning single adenoma of the
thyroid
Surg Gynec Obst 84 (1947) 415-426
20. Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC.
Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre
area after iodation of bread.
Lancet I (1970) 500-502
21. Davidson B, Soodak M, Neary JT, Strout HV,
Kieffer JD, Mover H, Maloof F.
The irreversible inactivation of thyroid peroxi-
dase by MMI, TU and PTU in vitro and its rela-
tionship to in vivo findings.
Endocrinology 103 (1978) 871-882
22. Doepp M, Grebe SF, Hering H.
Zur Differentialdiagnose heißer Knoten der Schild-
drüse mit Stimulationsuntersuchungen durch TRH
und TSH.
Med Welt Bd 27 (1976) 117-123

23. Dunn DT, Medeiros-Neto GA.
Endemic goiter and creatinism:
Continuing threats to the world health.
Pan American health organisation, who.
Scientific Publication No 292 (1974)
24. Emrich D.
Therapie der Schilddrüsenüberfunktion
(Arbeitstagung der Sektion Schilddrüse,
Deutsche Ges. f. Endokrinologie)
Dtsch med Wschr 102 (1977) 1261-1266
25. Emrich D, Bähre M.
Autonomy in euthyroid goitre:
Maladaptation to iodine deficiency
Clin Endocr 8 (1978) 257-265
26. Emrich D.
Diagnostik und Therapie des autonomen Adenoms
der Schilddrüse
Med Welt Bd 29 (1978) 1072-1074
27. Emrich D, Hottenbacher F, Bähre M. von zur Mühlen A.
Hesch RD, Köbberling J.
Pathophysiologie und Diagnostik des autonomen
Adenoms.
Med. Klin 72 (1977) 15-20
28. Emrich D, Pfannenstiel P, Keiderling W. Hoffmann G.
Die Hormonsynthese in der Rattenschilddrüse unter
verschieden starkem Einfluß von thyreotropem Hormon.
Muc1 Med 3 (1963) 183-193
29. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G.
Garcia Garcia MD, Garcia Mouriz I.
Increased secretion of TSH in rats with a
depressed peripheral deiodination of thyroid
hormone and a normal or high plasma PBI.
Endocrin 71 (1962) 859-869

30. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G.
Garcia Garcia MD, Garcia Mouriz I.
Alterations of the peripheral metabolism of
thyroxine and their influence on the secretion
of thyrotrophic hormone in the rat.
Acta Endocrin (Kbh) Suppl 67 (1962) 158
31. Fényes S.
Die Änderungen des szintigraphischen Bildes
beim Schilddrüsenadenom unter der Wirkung von
Methothylin (Mercaptocimidazol)
Nuclearmedizin 11 (1972) 333-337
32. Fukuda H, Yasuda N, Greer MA, Kutas M, Greer SE.
Changes in plasma thyroxine, triiodothyronine,
and TSH during adaptation to iodine deficiency
in the rat.
Endocrinology 97 (1975) 307-314
33. Fukuda H, Yasuda N, Greer MA.
Acute effects of thyroxine, triiodothyronine,
and iodide on thyrotropin secretion.
Endocrin 97 (1975) 924-931
34. Gheri RG, Borelli D, Cicchi, Legnaioli M,
Fabroni S, Modigliani V, Gheri G, Serio M.
Thyroxine and triiodothyronine levels in thyroid
vein blood and in thyroid tissue of patients
with autonomous adenomas.
Clin Endocrin 15 (1981) 485-490
35. Gernsenjäger E.
Euthyreote Schilddrüsenhormonwerte und TRH-
refraktäre Suppression des TSH.
Dtsch Med Wschr 99 (1974) 1790
36. Gernsenjäger E, Staub J, Girard J, Heitz PH.
Preclinical hyperthyroidism in multinodular goiter.
J Clin Endocrinol Metab Vol 43 (1976) 810-816
37. Goldmann SJ, Stanbury JB.
The metabolism of perchlorate in the rat.
Endocrinology 92 (1973) 1536-1538

38. Green WL, Ingbar SH.
The effect of iodide on the rate of release of I^{131} from autonomous thyroid nodules.
J Clin Inv 41 (1962) 173-178
39. Greer MA.
Nutrition and goiter
Physiol Rev 30 (1950) 513-548
40. Grinberg R, Volpert EM, Werner SC.
In vivo deiodination of labeled L-thyroxine to L-3,5,3'-triiodothyronine in mouse and human pituitaries
J Clin Endocrin Met 23 (1963) 140-142
41. Guillemin R, Yamazaki E, Gard DA, Justisz M, Sakiz E.
In vitro secretion of thyrotropin (TSH): Stimulation by a hypothalamic peptide (TRF)
Endocrinology 73 (1963) 564-572
42. Habermann J, Heinze HG, Horn K, Kantlehner R, Marschner I, Neumann J, Scriba PC.
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland
Dtsch med Wschr 39 (1975) 1937-1945
43. Habermann J, Jungerman A, Scriba PC.
Qualität und Stabilität von jodierten Speisesalzen.
Ernährungs-Umschau 25 (1978) Heft 2 45-48
44. Halmi NS.
Regulation of the rat thyroid in short-term iodine deficiency
Endocrin 54 (1954) 216-224
45. Halmi NS, Spirtos BN.
Analysis of the modifying of dietary iodine levels on the thyroidal response of hypophysectomized rats to thyrotropin.
Endocrin. 56 (1955) 157-160

46. Hamburger JI.
Evolution of toxicity in solitary nontoxic
autonomously functioning thyroid nodules
J Clin Endocrin Metab 50 6 (1980) 1089-1093
47. Harada A, Kojima A, Tsukui T, Onaya T, Yamada T,
Ikejiri K, Yukimura Y.
Pituitary unresponsiveness to thyrotropin-releasing
hormone in thyrotoxic patients during chronic
anti-thyroid drug therapy and in rats previously
treated with excess thyroid hormone.
J Clin Endocr Metab 40 (1975) 942-948
48. Hartmann KP, Henderkott Ü, Hör G, Bottermann P.
TRH-Test im Verlauf von Hyperthyreosen
Med Klin 72 No 19 (1977) 849-854
49. Hehrmann R.
Physiologie und Pathophysiologie des intra-
thyreoidalen Jodstoffwechsels. Teil 1
in: Therapiewoche 10 (1981) 9-15
50. Hehrmann R.
Physiologie und Pathophysiologie des intra-
thyreoidalen Jodstoffwechsels. Teil 2
in: Therapiewoche 10 (1981) 16-21
51. Heimann P, Martinson J.
Surgical treatment of thyreotoxicosis: Results
of 272 operations with special reference to
praeoperative treatment with anti-thyroid drugs
and L-thyroxine.
Brit J Surg 62 (1975) 683-688
52. Heinze HG, Pickardt Cr, Scriba PC.
Das autonome Adenom der Schilddrüse
Dtsch med Wschr 100 (1975) 2223-2225
53. Heinze HG, Beckebans I, Frey KW, Pabst HW,
Richter J, Schwarz K, Scriba PC.
Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen
Struma.
Fortschr Röntgenstr 110 (1969) 717-729

54. Heinze HG,
Nuklearmedizinische Lokalisationsdiagnostik -
der kalte und der warme Knoten
Therapiewoche 1 (1982) 34-45
55. Heinze HG, Rettig M, Pfeiffer KJ, Horn K,
Rothe R, Scriba PC.
TSH-Stimulation der Schilddrüse, Anstieg des
Hormonspiegels und der Radiojodaufnahme.
Nucl Med 12 (1973) 1-13
56. Heinze HG, Zimmer D.
Fortschritte in der Diagnostik des dekompen-
sierten autonomen Adenoms.
in: Schilddrüse 1975. Hrsg. Hermann J.
H.L.Krüsekemper, B.Weinheimer.
Thieme, Stuttgart 1977
57. Heinze HG, Wöhler I, Ingrisch H, Pfeifer KJ,
Horn K, Scriba PC.
TSH-Stimulationen mit niedrigen Dosen zur
Diagnostik des autonomen Adenoms Treffsicherheit
und Risiko des TSH-Testes.
Dtsch med Wschr 99 (1974) 1236-1239
58. Herrmann J.
Jodexzess: Gefahren, ihre Prophylaxe und Therapie
im endemischen Jodmangelgebiet der Bundesrepublik
Verh dtsch Ges Inn Med 87 (1981) 418-424
59. Herrmann J, Lehr HJ, Kröll HJ, Rusche HJ,
Rudorff KH, Krüsenkemper HL.
Excessive peripheral conversion of thyroxine
(T_4) to triiodothyronine (T_3) in T_3 -thyrotoxicosis
Acta Endocrin. (Kbh) Suppl 199 (1975) 172
60. Hoffer PB, Jones WB, Crawford RB, Beck R,
Gottschalk A.
Fluorescent thyroid scanning: A new method of
imaging the thyroid.
Radiology 90 (1968) 342-344

61. Hollander CS, Nihel N, Mitsoma T.
Elevated serum triiodothyronine in association
with altered available iodide in normal (NL) and
hyperthyroid subjects.
Clin Res 19 (1971) 560
62. Horn K.
In-vitro-Diagnostik bei blander Struma
Therapiewoche 31 (1981) 1560-1563
63. Horst W, Schneider C, Thiemann KJ.
Ergebnisse der Radiopapierchromatographie,
Szintigraphie und Radiojodelimination bei
58 Fällen von toxischem Adenom der Schilddrüse.
Verh Dtsch Ges Inn Med 66 (1960) 356-361
64. Horster FA.
Das autonome Adenom
Tagg Sektion Schilddrüse der Dt Ges f Endokrin
Würzburg (1976)
65. Horster FA, Klusmann G, Wildmeister W.
Der Kropf; eine endemische Krankheit in der
Bundesrepublik.
Dtsch med Wschr 100 (1975) 8-9
66. Hüfner M, Munzinger H, Papke H, Barwich D,
Bahner F, Schenk P, Röher D.
Prinzipien der Hormonsubstitution bei thyr-
ektomierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten.
Radiologe 15 (1975) 245-250
67. Hüfner M, Konrad G.
Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schild-
drüsenachse bei der blanden Struma.
Therapiewoche 31 (1981) 1511-1520
68. Hurley JR, Becker DV.
Thyroid suppression and stimulation testing:
The place of scanning in the evaluation of
nodular thyroid disease.
Seminars in Nuclear Medicine Vol XI No 2
(1981) 149-160

69. Iff HW, Studer H, Wyss F:
Der TSH-Reserve-Test an der Ratte
Acta Endocrinologica 44 (1963) 570-580
70. Igl W, Fink U, Leisner B.
Die Kombination von Szintigramm und Sonogramm
in der Diagnostik des autonomen Schilddrüsen-
adenoms.
Nuc Compact 10 (1979) 184
71. Ingbar SH.
Autoregulation of the thyroid
Mayo Clin Proc 47 (1972) 814-823
72. Ingrisch H, Heinze HG, Wöhler J, Horn K,
Pfeifer KJ, Scriba PC.
Absolute Jodaufnahme autonomer Adenome der Schild-
drüse vor und nach exogener TSH-Stimulation.
Dtsch med Wschr 99 (1974) 1677-1682
73. Joseph K, Mahlstedt J.
Früherkennung potentieller Hyperthyreosen im
Struma-Endemiegebiet.
Dtsch med Wschr 32 (1980) 1113-1118
74. Joseph K, Mahlstedt J, Welcke U.
Thyreoidale Autonomie-Altersverteilung und Ver-
halten unter Jodprophylaxebedingungen.
Nuc Compact 10 (1979) 100-107
75. Joseph K.
Statische, dynamische und quantifizierte Schild-
drüsenszintigraphie.
Der Nuklearmediziner 2 (1979) 83-101
76. Kallee ER, Wahl R, Scherbaum W, Anger K.
Selektive Blockade von Schilddrüsenadenomen
durch kleine Perchloratdosen
Med Welt 29 (1978) 1641-1644
77. Klein E, Kracht J, Krüskemper HL, Reinwein D
Scriba PC.
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten
Dtsch med Wschr 98 (1973) 2249-2251

78. Kohler H, Studer H.
Biochemische Veränderungen in "warmen" und
"kalten" Strumaknoten.
Therapiewoche 31 (1981) 1539-1545
79. Krishnamurthy GT.
Human reaction to bovine TSH: Concise communication.
J Nucl Med (1978) 284-286
80. Larsen PF, Frumess RD.
Comparison of the biological effects of
thyroxine and triiodothyronine in the rat.
Endocrinology 100 (1977) 980-988
81. Lauridsen UB, Kirkegaard C, Friis T,
Siersbek-Nielsen K.
Stimulation with TRH during antithyroid treatment.
Acta Endocrin 78 (1975) 461-467
82. Lazarus IH, Marchant B, Alexander WD, Clark DH.
³⁵S-Antithyroid drug concentration and organic
binding of iodine in the human thyroid.
Clin Endocrinology 4 (1975) 609-615
83. Leisner B, Igl W, Scriba PC.
Fortschritte in der Diagnostik der autonomen
Schilddrüsenadenome.
Akt. Endokrin 1 (1980) 91-101
84. Leisner B, Kantlehner R, Heinze HG, Lissner J.
Klinische Ergebnisse der Schilddrüsenzintigraphie
und Jodbestimmung mit Fluoreszenztechnik
RöFo Heft 6 (1979) 694-699
85. Leisner B, Kantlehner R, Igl W, Heinze HG
Lissner J.
Die quantitative Fluoreszenzszintigraphie in
der Schilddrüsendiagnostik
Der Nuklearmediziner 3 3 (1980) 249-259

86. Maayan ML.
Thyroid tissue conversion of thyroxine (T_4)
to triiodothyronine (T_3)
Acta Endocrin (KBH) Suppl 199 (1975) 171
87. Mahlstedt J, Joseph K.
Dekompensation autonomer Adenome der Schilddrüse nach prolongierter Jodzufuhr.
Dtsch med Wschr 98 (1973) 1748-1751
88. Mahlstedt J.
Autonomie bei euthyreoter Struma
Therapiewoche 31 (1981) 1567-1574
89. Marchant B, Alexander WD, Lazarus JH,
Lees J, Clark DH.
The accumulation of ^{35}S -antithyroid drugs
by the thyroid gland.
J Clin Endocrin Met 34 (1972) 847-852
90. Marine D.
The pathogenesis and prevention of simple
or endemic goiter
J A M A 104 (1935) 2334-2341
91. Medeiros-Neto GA, Ferraz A, Nicolau W, Kieffer J.
Autonomous thyroid nodules. II. Double labeling
with iodide isotopes and study of biochemical
constituents of nodular and paranodular tissues.
J of Nuc Med Vol 13 No 10 (1972) 738-743
92. Melander A.
Pharmakokinetik der antithyroidalen Substanzen
in: Die Schilddrüse (1982) 17-21
Georg Thieme Verlag Sttg-New York
93. Melander A, Hallengren B, Rosendal-H S,
Soöberg K, Wahlin-Boll E.
Comparative in vitro effects and in vivo kinetics
of antithyroid drugs.
Europ J Clin Pharmacol 17 (1980) 295-299

94. Meng W.
Schilddrüsenerkrankungen
VEB Gustav Fischer Verlag
2 Auflage Jena 1978
95. Miller JM, Horn RC, Block MA.
The autonomous functioning thyroid nodule
in the evolution of nodular goiter
J Clin Endocr 27 (1967) 1264-1274
96. Miller JM, Block MA.
Functional autonomy in multinodular goiter
Jama Vol 214 3 (1970) 535-539
97. Miloni E, Studer H.
Functional and morphologic particularities of
the autonomous follicles in human goiters.
J mol Med 4 7 (1980) 7-12
98. Mühlen von zur R, Hesch D, Köbberling J.
The TRH Test in the course of treatment of
hyperthyroidism
Clin Endocrin 4 (1975) 165-172
99. Nagasaka A, Hikada H.
Effect of antithyroid agents 6-propyl-2-thiouracil
and 1-methyl-2-mercaptoimidazole on human
thyroid iodide peroxidase.
Clin Endocrinology Metab 43 (1976) 152-158
100. Nagataki S, Ingbar SH.
Relation between qualitative and quantitative
alterations in thyroid hormone synthesis
induced by varying doses of iodide.
Endocrinology 74 (1964) 731-736
101. Olbricht T, Büstgens L, Mellinghoff HV,
Benker G, Reinwein D.
Vergleichende sonographische und szintigraphische
Untersuchungen beim autonomen Adenom der Schilddrüse
Med Welt No 47 (1982) 1720-1727

102. Pfannenstiel P, Börner W, Droese M, Emrich D, Erhardt F, Hackenberg K, Heinze HG, Herrmann J, Hesch RD, Horn K, Horster FA, Joseph K, Klein E, Krüskemper HL, Mühlen von zur A, Oberhausen E, Reinwein D, Rudolf KH, Schatz H, Schleusener H, Scriba PC, Wenzel KW.
Methoden und ihr stufenweiser Einsatz bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.
Internistische Welt 2 (1979) 99-106
103. Pfannenstiel P.
Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Grosse Verlag Berlin (1982)
104. Pfannenstiel P.
Stufenweiser Einsatz der Methoden zur Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 30 (1980) 6375-6387
105. Pickardt CR.
Therapie autonomer Adenome und disseminierter Autonomien.
Therapiewoche 32 (1982) 1015-1018
106. Pickardt CR, Erhardt F, Grüner J, Heinze HG, Horn K, Scriba PC.
Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse.
Dtsch med Wschr 98 (1973) 152-157
107. Plummer HS.
The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter.
Amer J med Sci 146 (1913) 790
108. Plummer HS.
The function of the thyroid gland containing adenomatous tissue
Trans Ass Amer Phys 43 (1928) 159

109. Pohl G, Galvan G, Steiner H, Salis-Samaden R.
Das autonome Adenom der Schilddrüse im Struma-
Endemiegebiet.
Dtsch med Wschr 98 (1973) 189-193
110. Purves HD.
in: The thyroid, ed.by R.Pitt-Rivers and
W.R.Trotter
Butterworths London Vol IIp1 (1964)
111. Randall RV, Albert A.
The effect of hypophysectomy on the uptake of
radioactive iodine by the thyroid of the rat.
Endocrinology 48 (1951) 327-333
112. Rapoport B, West MN, Ingbar SH.
On the mechanism of inhibition by iodine of
the thyroid. Adenylate cyclase response to
thyrotropic hormone.
Endocrinology 99 (1976) 11-22
113. Reinwein D, Klein E.
Der Einfluß des anorganischen Blutjodes auf
den Jodumsatz der menschlichen Schilddrüse.
Acta Endocrinologica Vol 35 (1960) 485-494
114. Reinwein D, Durrer HA, Emrich D, Littmann K,
Eilers E.
The thyroidal T_4/T_3 Ratio in autonomous adenomas.
Correlation with presurgical thyroid status and
iodine content.
Horm Metab Res 9 (1977) 321-325
115. Reinwein D, Durrer HA, Wirrmann H, Löhnert J,
Mühlen von zur A.
The thyroidal T_4/T_3 Ratio and its regulation
in non-toxic goitre
Horm Metab Res 8 (1976) 394-399

116. Ribka A, Mayr B, Büll U, Leisner B, Scriba PC.
Wertigkeit nuklearmedizinischer und endokrinologischer Methoden zur Klassifizierung autonomer Schilddrüsenadenome.
Med Klin 74 (1979) 511-515

117. Röher HD.
Präoperative Hyperthyreosetherapie unter besonderer Berücksichtigung von antithyreoidalen Substanzen und Beta-Rezeptorenblockern.
in: Schilddrüse 1977
Hrsg. B Weinheimer J Jung B Goebel
Georg Thieme Verlag (1978) 30-33

118. Riesco G, Taurog A, Larsen PR, Krulich L.
Acute and chronic responses to iodine deficiency in rats.
Endocrinology 100 (1977) 303-313

119. Rosenberg IN, Athans JC, Dawes MJ.
Effect of methimazole upon thyroid clearance of circulating iodide
Endocrinology 75 (1964) 89-96

120. Rudorff KH, Herrmann J, Krüsenkemper HL.
Wirkung von Jod and antithyreoidalen Substanzen auf die Schilddrüse.
in: Schilddrüse 1977
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978) 1-17

121. Sanchez-Franco F, Garcia MD, Cacicedo L, Martin-Zurro A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G.
Transient lack of thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated hyperthyroid patients with normal or low serum thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3).
J Clin End Met 38 (1974) 1098-1102

122. Scriba PC, Kracht J, Klein E.
Endemische Struma-Jodsalzprophylaxe.
Verhandlungsbericht der Sektion Schilddrüse
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.
Dtsch med Wschr 100 (1975) 1350-1355
123. Scriba PC, Pickardt CR.
Die blande Struma
in: Oberdisse K., E.Klein, D.Reinwein (Hrsg)
Die Krankheiten der Schilddrüse.
Thieme, Stuttgart-New York (1980) 493
124. Scriba PC, Pickardt CR.
Strumaprophylaxe.
Intern Welt 11 (1980) 409-411
125. Scriba PC.
Jodsalzprophylaxe.
Therapiewoche 27 (1977) 4687-4693
126. Scriba PC.
Pathophysiologie der blanden Struma und
Jodsalzprophylaxe.
Therapiewoche 32 (1982) 29-34
127. Scriba PC, Pickardt CR, Horn K, Spelsberg F,
Günther B, Heinze HG, Leisner B.
Hyperthyreose.
Med Forum 4/10 4 (1980) 8-23
128. Shenkman L, Mitsuma T.
Modulation of pituitary responsiveness to
thyrotropin-releasing hormone by triiodothyronine.
J of Clin Invest 52 (1973) 205-209
129. Socolow EL, Dunlap D, Sobel RA, Ingbar SH.
A correlative study pf the effect of iodide
transport and organic iodine content.
Endocrinology 83 (1968) 737-743
130. Soin JS, Beal W, Burdine JA.
Disappearance of autonomous thyroid nodule
under TSH-Stimulation
J of Nuclear Med Vol 15,12 (1974) 1209-1211

131. Solomon DH, Dowling IT.
The Thyroid.
Ann Rev Physiol 22 (1961) 615-650
132. Stewart KC, Vidor GI.
Thyrotoxicosis induced by iodine contamination
of food - a common unrecognised condition ?
Brit med J 1 (1976) 372-375
133. Studer H.
Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie
der disseminierten Schilddrüsenautonomie.
Jahrestagung Sektion Schilddrüse der
Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
Berlin (1980) 7-15
134. Studer H, Greer MA.
Die Regulation der SD-Funktion bei Jodmangel.
Verlag Hans Huber Bern und Stuttgart (1966)
135. Studer H, Hunzinger HR, Ruchti C.
Morphologic and functional substrate of
thyrotoxicosis caused by nodular goiters.
Amer J med 65 (1978) 227-234
136. Studer H.
Der TSH-Reservetest mit Carbimazol-
Helvetica Medica Acta (1962) 275-309
137. Tadzer JS, Velkova-Simova N.
"Hot" autonomous nonproliferative nodule turning
"cold" during methimazole treatment.
Nuklearmedizin Qualitätskriterien in der Nuklear-
medizin (T Munkner, HAE Schmdts Eds) 13 th
Internat Ann Meet Soc Nucl Med Copenhagen
(1975) 640-643 Schattauer, Stuttgart 1977
138. Taunton OD, McDaniel G, Pittmann JA.
Standardisation of TSH testing.
J Clin Endocrin 25 (1965) 266-277

139. Taurog A.
The mechanism of action of the thioureydene
antithyroid drugs.
Endocrinology 98 (1976) 1031-1046
140. Taurog A, Tong W, Chaikoff IL.
Thyroid ^{131}J metabolism in the absence of the
pituitary: The hypophysectomized rat treated
with thyrotropic hormone.
Endocrinology 62 (1958) 664-676
141. Taylor S.
The evolution of nodular goiter.
J Clin Endocrinol Metab 13 (1953) 1232
142. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM, Ratcliffe JG,
Seth J.
Anomalous plasma TSH-levels in patients developing
hypothyroidism in the early months after ^{131}J
therapy for thyrotoxicosis.
J Clin Endocr 39 (1974) 607-609
143. Tosch U, Moser E, Büll U.
Ergebnisse der Radiojod-Behandlung autonomer
SD-Adenome unter Berücksichtigung regionaler
Jodkinetik und paranodulärer Speicherung
Nucl Med Band XXII/4 (1983) 187-191
144. Unger J, Heuverswyn v.B, Decoster C,
Cantraine F, Mockel J, Herle v. A.
Thyroglobulin and thyroid hormone release after
intravenous administration of bovine thyrotropin
in man.
J Clin Endocrinol Metab 51 (1980) 590-594
145. Utiger RD.
Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin
J Clin Invest 44 (1965) 1277-1286
146. Vagenakis AG, Braverman LE, Azizi F,
Portnay GI, Ingbar SH.
Recovery of pituitary thyrotropic function after
withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy
N Engl J med 293 (1975) 681-684

147. Vanderlaan WP, Caplan R.
Observations on a relationship between total iodine content and iodide concentrating mechanism of the thyroid gland of the rat.
Endocrin 54 (1954) 437-447
148. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE.
Control of thyroglobulin synthesis and secretion I. and II.
New Engl J med 301 (1979) 230-249; 307-314
149. Wenzel KW, Meinhold H, Schleusener H, Botsch H.
Verbesserte Beurteilungskriterien des autonomen Adenoms der Schilddrüse: Trijodthyronin-Konzentrationen im Serum, funktionelle Definition durch den TRH-Test.
Dtsch med Wschr 99 (1974) 1465-1473
150. Wiedemann W, Börner W.
Ultraschall Diagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen
Hans Marseille Verlag GmbH München 1984
151. Williams ES, Ekins RP, Ellis SM.
Thyroid stimulation test with serum thyroxine concentration as index of thyroid response
Brit med J 4 (1969) 336
152. Wöhler J, Heine HG, Pickardt CR, Erhardt F, Scriba PC.
Eine neue, risikolose Methode zur Diagnostik dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse.
Dtsch med Wschr 99 (1974) 1240-1242
153. Wolff J, Chaikoff IL.
Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function.
J Biol Chem 174 (1948) 555-564

Herrn Prof. Dr. med. J. Lissner danke ich,
mir die Durchführung der Untersuchungen an
der Klinik und Poliklinik für Radiologie,
Universität München, ermöglicht zu haben.

Bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. B. Leisner
bedanke ich mich für die Überlassung des
Themas, für das Verständnis und die kon-
struktive Kritik die er meiner Arbeit ent-
gegenbrachte.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den Mitarbei-
terinnen der Nuklearmedizinischen Abteilung
Frau M. Pechmann und Frau I. Lachenschmid
für ihre bereitwillige Mithilfe beim Ent-
stehen dieser Arbeit.

Lebenslauf

16. März 1948 geboren in Gelnhausen (Hessen)
als Sohn des im Jahre 1964 verstorbenen
kaufm. Direktors Friedrich Wernscheidt
und dessen Ehefrau Eva, geb. Knögel.
1968 von Dr.rer.pol Alfred zur Nieden,
Generalbevollmächtigter der AEG, dem
Mann meiner Mutter in zweiter Ehe,
adoptiert.
- 1954 - 1958 Grundschule in Frankfurt/M.
- 1958 - 1967 Carl Schurz-Schule, Realgymnasium für
Jungen in Frankfurt/M.
- 1967 - 1968 Wehrdienst beim 3. Gebirgsfernmelde-
bataillon, Murnau.
- 1968 - 1969 Studium der Physik an der Joh.Gutenberg-
Universität, Mainz und der Chr.Albrecht-
Universität Kiel.
- 1969 - 1976 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität, München.
- 1976 - 1978 Medizinalassistentenzeit in München und
Frankfurt/M (Radiologie, Chirurgie und
Innere Medizin).
- Seit März 1978 Assistenzarzt an der Klinik und Poli-
klinik für Radiologie, Universitäts-
klinik München, Vorstand Prof.Dr.med.
J. Lissner
- Seit Mai 1980 verheiratet mit Terri zur Nieden, geb.
Bassetti, Dolmetscherin und Hausfrau.
1979 Geburt des Sohnes Daniel

